



# Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

## Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Terapötik Plazma Değişimi

*Therapeutic Plasma Exchange*

Özdemir ve ark.; Eskişehir, Türkiye

Results of Thumb Metacarpal Base Fracture

*Başparmak Metakarp Taban Kırıkları Sonuçları*

Aykut et al.; İstanbul, Diyarbakır, Turkey

Kalp Yetmezliğinde İnflamatuvar Belirteçler

*Inflammatory Markers in Heart Failure*

Yurtdaş ve ark.; Balıkesir, Van, Türkiye

Pro-calcitonin Guided Antibiotic Treatment

*Prokalsitonin Takibiyle Antibiyotik Tedavisi*

Kalamanoğlu Balcı et al.; İstanbul, Turkey

Tubal Reanastomoz Olguları

*Cases of Tubal Reanastomosis*

Yapça ve ark.; Erzurum, Türkiye

Mide Kanserinde Periton Metastazının Prognozadaki Rolü

*Prognostic Role of Peritoneal Metastasis in Gastric Carcinoma*

Nebi Serkan Demirci; Ankara, Türkiye

Titanium-Platelet-Rich Autograft

*Titanyum-Trombositten Zengin Fibrin Otograft*

Nuhoğlu et al.; İstanbul, Turkey

Cost Analysis of Sleeve Gastrectomy

*Sleeve Gastrektomide Maliyet Analizi*

Abdullah Şişik; İstanbul, Turkey

Cepten İlaç Harcamaları

*Out-of-Pocket Expenditure on Medicines*

Bektemür ve ark.; İstanbul, Ankara, Türkiye

VOLUME:8 ISSUE:2 AUGUST 2018

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES G.O.P. TAKSİM TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL



## Baş Editör / Editor in Chief

### Ömer N. Develioğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

## Editörler / Editors

### Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Division of Endocrinology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Makbule Cavidan Arar

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
*Department of Anesthesiology and Reanimation, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey*

### Ali Ayyıldız

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye  
*Department of Urology, Bozok University School of Medicine, Yozgat, Turkey*

### Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Family Medicine, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Okan Demiray

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of General Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey*

### Erdoğan Civelek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Brain and Nerve Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Nevriye Gönüllü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Medical Microbiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey*

### Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

### Mustafa Hasbahçeci

Medical Park Fatih Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Medical Park Fatih Hospital, İstanbul, Turkey*

## Mine Kucur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Medical Biochemistry, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

## Veli Mihmanlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Obstetrics and Gynaecology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## İsmail Mihmanlı

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Radiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

## Ufuk Özkaya

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye  
Department of Orthopedics and Traumatology, Memorial Bahçelievler Hospital, İstanbul, Turkey

## Nilda Turgut

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye  
Department of Neurology, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

## Sema Uçak Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Internal Diseases, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## Serdal Uğurlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Internal Diseases, Division of Rheumatology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

## Ebru Yılmaz Yalçınkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

## Ulviye Yiğit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Clinic of Eye Diseases, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına sahibi / Owned by on behalf of the University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital: Atilla Sancar Parmaksızoğlu • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Executive Editor: Ömer N. Develioğlu • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Periodical • Basım yeri / Printed at: Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic.Ltd.Şti, Tefikbey Mah., Dr. Ali Demir Cad. No: 51, 34290 Sefaköy, Turkey (+90-212-624 21 11) • Basım tarihi / Printing Date: Ağustos 2018 / August 2018 • Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yayınlanmaktadır / Published by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Karayolları Mh. Osmanbey Cd. 621 Sk. No:10 Gaziosmanpaşa, İstanbul/ Turkey



**Publisher / Yayıncı**  
İbrahim KARA

**Publication Director / Yayın Yönetmeni**  
Ali ŞAHİN

**Finance and Administration / Mali ve İdari İşler**  
Zeynep YAKIŞIRER

**Deputy Publication Director / Yayın Yönetmeni Yardımcısı**  
Gökhan ÇİMEN

**Editorial Development / Editöryel Geliştirme**  
Gizem KAYAN

**Publication Coordinators / Yayın Koordinatörleri**

Betül ÇİMEN  
Özlem ÇAKMAK  
Okan AYDOĞAN  
İrem DELİÇAY  
Büşra PARMAKSIZ  
Nergis KALKAN  
Arzu YILDIRIM

**Project Assistants / Proje Asistanları**  
Ecenur ASLİM  
Neslihan KÖKSAL  
Cansu ASLAN

**Graphics Department / Grafik Departmanı**  
Ünal ÖZER  
Deniz DURAN

**İletişim / Contact:**

**Adres / Address:** Büyükdere Cad. 105/9  
34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul  
**Telefon / Phone:** +90 212 217 17 00  
**Faks / Fax:** +90 212 217 22 92  
**E-posta / E-mail:** info@avesyayincilik.com

## Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

### Fisun Akdeniz

Ege Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İzmir, Türkiye  
*Retired Assistant Professor of Ege University, İzmir, Turkey*

### İbrahim Özkan Akıncı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Esen K. Akpek

Johns Hopkins Üniversitesi, Wilmer Göz Enstitüsü, Baltimore, ABD  
*Wilmer Eye Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA*

### Ali Akyüz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### A. Cemal Aygıt

Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kemerburgaz University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### M. Derya Balbay

Koç Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey*

### M.B. Can Balcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

### Hakan Bingöl

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Aksaray, Türkiye  
*Clinic of Cardiovascular Surgery, Aksaray Training and Research Hospital, Konya, Turkey*

### Canan Aykut Bingöl

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Noroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Neurology, Yeditepe University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatrics, Acıbadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Murat Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye  
*Department of Obstetrics and Gynaecology, Kafkas University School of Medicine, Kars, Turkey*

### Dursun Buğra

Özel Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Department of General Surgery, Private American Hospital, Istanbul, Turkey*

### Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
*Department of Urology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey*

### Arif Atahan Çağatay

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Infection, Istanbul University Medical School Hospital, Istanbul, Turkey*

### İlyas Çapoğlu

Erzincan Üniversitesi Rektörü, Erzincan, Türkiye  
*Rector of Erzincan University, Erzincan, Turkey*

### Fehmi Çelebi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye  
*Department of General Surgery, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey*

### İsmail Çepni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Obstetrics and Gynaecology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Ferda Çiftçi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Eye Diseases, Yeditepe University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### M. Onur Demirkol

Koç Üniversitesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Koç University, Istanbul, Turkey*

### Ali İhsan Dokucu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatric Surgery, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

### Hayati Durmaz

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Orthopedics and Traumatology, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

### Ela Erdem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Pediatric Pulmonology, Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

### Vedat Erentuğ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiovascular Surgery, University of Health Sciences Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Istanbul, Turkey*

### Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye  
*Department of Cardiology, Dokuz Eylül University School of Medicine, Izmir, Turkey*

### Ramon Franco

Massachusetts Göz ve Kulak Hastanesi, Laringoloji Kliniği, Boston, ABD  
*Department of Laryngology, Massachusetts Eye and Ear Hospital, Boston, USA*

### Cankon Germiyanoğlu

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye  
*Department of Urology, 19 Mayıs University School of Medicine, Samsun, Turkey*

### Abdülaziz Gül

Elazığ Özel Hayat Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Elazığ, Türkiye  
*Department of Pediatrics, Elazığ Private Hospital, Elazığ, Turkey*

### H. Canan Hasanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye  
*Clinic of Chest Diseases, University of Health Sciences Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

**Hakan İlaşlan**

Radyoloji Bölümü, Cleveland Klinik, OH, ABD  
*Department of Radiology, Cleveland Clinic, OH, USA*

**Ferruh Kemal İşman**

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Biochemistry, Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Tunaya Kalkan**

İstanbul Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye  
*Retired Assistant Professor of Istanbul University, Istanbul, Turkey*

**Tolga Kapusuz**

Maimonides Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Ağrı Tedavisi Bölümü, Brooklyn, NY, ABD  
*Maimonides Medical Center, Department of Anesthesiology, SUNY Downstate Medical School, Brooklyn, NY, USA*

**Ayhan Kılıç**

Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Acıbadem Taksim Hastanesi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology Acıbadem Taksim Hospital, Istanbul, Turkey*

**Reyhan Diz Küçükkaya**

Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji ve İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Hematology and Internal Diseases, Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey*

**Metin Küçükkaya**

Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Florence Nightingale Hospital, Istanbul, Turkey*

**Mehmet Külekçi**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Asiye Nuhoglu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Barış Nuhoglu**

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Urology, Istanbul Yeni Yüzyıl University Özel Gaziosmanpaşa Hospital, Istanbul, Turkey*

**Ayşe Emel Önal**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Public Health, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

**Perihan Ergin Özcan**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul University Medical School Hospital, Istanbul, Turkey*

**Türker Özkan**

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, El Cerrahisi Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
*Department of Hand Surgery, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey*

**Savaş Öztürk**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Nephrology, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Cengiz Pata**

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Gastroenterology, Yeditepe University Hospital, Istanbul, Turkey*

**H. Soner Tatlıdede**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Plastic Surgery, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Aylin Tekeş**

Johns Hopkins Hospital, Pediatrik Radyoloji Kliniği, Baltimore, ABD  
*Department of Urology, Pediatric Radiology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA*

**Serdar Tekgöl**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Cerrahisi Ünitesi, Ankara, Türkiye  
*Department of Urology, Pediatric Surgery Unit, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey*

**Ralph P. Tufano**

Johns Hopkins Üniversitesi, Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi, Baltimore, ABD  
*Professor of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA*

**Uğur Türe**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neurosurgeon, Yeditepe University Medical School Hospital, Istanbul, Turkey*

**Sinan Uslu**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Neonatology, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Nafise Urgancı**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Yıldız Yıldırım**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Eğitim Görevlisi, İstanbul, Türkiye  
*Lecturer, Clinic of Pediatrics, University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Orhan Yılmaz**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara, Türkiye  
*Clinic of Otorhinolaryngology, University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

**Ayşe Ayça Vitriuel**

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Pediatrics, Yeditepe University Medical School Hospital, Istanbul, Turkey*

**Birol Özkan**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of Cardiology, University of Health Sciences Kartal Koşuyolu Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

**Gürsel Soybir**

Memorial Etiler Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye  
*Clinic of General Surgery, Memorial Etiler Medical Centre, Istanbul, Turkey*

## Amaç ve Kapsam

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, yayın dili Türkçe-İngilizce olan, açık erişimli, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik prosedürlerine bağlı olarak yayın yapan uluslararası bir dergidir. Dergide deneysel ve klinik tıp alanlarında yapılan araştırmalar, vaka sunumları, güncel konularla ilgili derlemeler, editöre mektuplar ve tıp eğitimiyle ilgili yazılar yayınlanır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin finansmanı Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlanmaktadır.

JAREM'in hedefi, uluslararası düzeyde ve güncel konulu araştırmaları yayınlamaktır. Ayrıca derlemeler, editöryel yorumlar, vaka sunumları ve görüntüler de dergide basılır. Okuyucu ve yazar hedef kitlesi eğitimciler, akademisyenler, araştırmacılar, uzmanlar ve pratisyenler olan derginin tüm yayın süreçleri ve prosedürleri ICMJE, WAME ve COPE standartları çerçevesinde yürütülmektedir. JAREM, Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL, ve ProQuest tarafından dizinlenmektedir.

### Abonelik / İzinler / Reklam

Dergide basılan yazıların tam metinlerine [www.jarem.org](http://www.jarem.org) adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Basılı nüshaya abone olmak isteyenler; telif haklarıyla ilgili izinler ve ilanlar için Editör ofisine müracaat edilmelidir.

### Editör Ofisi

Editör: Ömer N. Develioğlu

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Telefon: +90 212 252 43 00

E-posta: [odevelioğlu@yahoo.com](mailto:odevelioğlu@yahoo.com)

### Yayıncı

AVES

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Web: [avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi sayfasına derginin basılı versiyonundan ve [www.jarem.org](http://www.jarem.org) internet sayfasından ulaşılabilir.

### İçerik Sorumluluk Reddi

JAREM'de yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergi asitsiz kağıda basılmaktadır.



## Aims and Scope

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM) is an open access international journal published in both Turkish and English and complies with independent and unbiased double-blind reviewing procedures. The journal publishes researches in the fields of experimental and clinical medicine, case reports, reviews on recent topics, letters to the editor, and other manuscripts on medical education. The journal is published three times per year; in April, August, and December. The journal is funded by University of Health Sciences G.O.P. Taksim Training and Research Hospital.

The aim of JAREM is to publish researches on recent topics at an international level. Moreover, reviews, editor's note, case reports and images are also published in the journal. The target audience of readers and authors is composed of educators, academics, researchers, specialists and general practitioners, and all publication process and procedures comply with the standards of ICMJE, WAME and COPE. JAREM is indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBIM TR Index, EBSCO, CINAHL and ProQuest.

### Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text copies of the printed manuscripts are available online at [www.jarem.org](http://www.jarem.org). For subscription to the printed copy, applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

### Editorial Office

Editor: Ömer N. Develioğlu

Address: Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Phone: +90 (212) 252 43 00

E-mail: [odevelioglu@yahoo.com](mailto:odevelioglu@yahoo.com)

### Publisher

AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Phone: +90 (212) 217 17 00

Fax: +90 (212) 217 22 92

E-mail: [info@avesyayincilik.com](mailto:info@avesyayincilik.com)

Web: [avesyayincilik.com](http://avesyayincilik.com)

### Instructions for Authors

Instructions for Authors page is available in the printed version or can be accessed at [www.jarem.org](http://www.jarem.org).

### Material Disclaimer

Published content of JAREM is in authors' own responsibility. University of Health Sciences G.O.P. Taksim Training and Research Hospital, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

The journal is printed on acid-free paper.





## Yazarlara Bilgi

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, çift-kör hakemli, açık erişimli bir dergi olarak, tıp alanında yapılan deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları; mezuniyet sonrası eğitim, olgu sunumları, tıp tarihi, yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayınlar. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, yurt içi ve yurtdışında konusunda uzman olan dış bağımsız kişilerden seçilir. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır.

Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun etik komisyon raporu gerekmektedir. (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html))

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve oranlarını ve ilgili sorumluluklarını; ayrıca çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imzaları ile yayına katılmalıdırlar. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu)

Makalelerin formatı *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)* kuralına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirim kılavuzlarına göre düzenlenmelidir: randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısıl değerli çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE, randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND.

Orijinal Araştırma, hatta bazı Olgu Sunumları için genel etik kurallar çerçevesinde yayının yapıldığı kurumun yetkililerinin hazırladığı etik kurul onayı ya da eşdeğeri bir kabul yazısının sunulması şarttır. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğunda olup, Editör ve yardımcıların kanaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yayınları, durumu açıklanmak koşulu ile kabul edilebilir.

İşlemleri yürütülüp karar aşamasına yaklaşmış olan yazıların, makul bir neden olmadan geri çekilme talebi "ret" kapsamına girmektedir. Yayına kabul edilen yazılar için birinci yazar, Türkçe ve İngilizce açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin Editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır.

Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; atif alabilme olasılığı, orijinal ve bilimsel akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

### Genel Kurallar

Yazılar sadece derginin çevrimiçi makale kabul sistemi [www.jarem.org](http://www.jarem.org) üzerinden gönderilebilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler dışında geriye gönderilmez. Tüm yazılar, Editör başta olmak üzere, Editör danışmanı ve yardımcıları, istatistik danışmanları ve en az iki hakem tarafından incelenir. Yazı konusunun önünde gelen otörü olan, fakat çalışmanın dışında olup yazarlarla ve kurumları ile ilişkisi-bilgisi olmayan üç kişinin ilk yazar tarafından hakem olarak önerilmesi dergi için çok önemlidir.

Editör, hakemlere yazıyı göndermeden önce aşağıda bildirilen biçimsel kurallara uygunluğunu araştırır. Düzeltmeler orijinal metinde değil, düzeltilmesi istenen bölümlerle kısıtlı olmalıdır. Yazılar gönderilmeden önce yazım ve çizim hatalarından tam olarak arındırılmalıdır.

Yazım Kurallarına uygun hazırlanmayan makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

### Araştırma Yazıları

**1. Özgün Araştırmalar:** Yazının tamamı 5000 kelimeyi geçmemeli ve yalnızca içeriği anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir. Özgün Araştırma yazılarının yazar sayısı 5 ile sınırlanmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

**1.1 Kapak sayfası:** Birinci sayfadır ve ayrı MS Word dosyası olarak düzenlenir. Yazarların tam ve açık isimleri, son aldıkları akademik unvanlar ile 50 karakteri geçmeyecek şekilde yazının başlığı yazılır. Yazarların ilgili oldukları kurum, bölüm ve şehir sıra ile bildirilmelidir. Birden fazla yerde yapılan çalışmalar sembollerle açıklanır. Bu sayfanın altına yazı yazmaya yetkili ve düzeltmeleri yapacak yazarın açık adı, posta ve e-posta adresi, telefon ve faks numaraları yazılır. Ayrıca çalışma bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edildi ya da özeti yayınlandı ise açıklaması yapılır.

**1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet:** Özetler 250 kelimeyi aşmayacak şekilde çalışmanın amacını, tipini, çalışmadaki ana bulguları ve kısaca çalışmanın sonucunu içermelidir.

Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir.

NLM MESH terimleri ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özetin altında verilmelidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

**1.3 Metin:** Makale Başlığı, Giriş, Yöntemler (alt başlıklı), Bulgular, Tartışma, Çalışma kısıtlamaları ile Sonuçlar ve Kaynaklar kısımlarını içermelidir. Metnin özellikle yöntemler, bulgular ve tartışma kısmının alt başlıklara bölünmesi yararlı olabilir. Metin toplam 5000 kelimeyi geçmemeli ve Times New Roman yazım stili ile 12 puntoda yazılmalıdır. En son bölüme teşekkür yazılacak ise, ciddi bilimsel katkı dışında araştırmanın yürütülmesine önemli katkıda bulunanlarla, yazının son şeklinin verilmesine yardım edenler yazılır. Bu bilginin e-posta ile gönderilmesi gerekir veya ayrı MS Word dosyasında "Teşekkür Notu" olarak sisteme yüklenir.

**1.4 İstatistiksel Analiz:** Tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman verilerin ortalamaya±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25'inci ve 75'inci persantiller) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR, relative risk), olasılık (OR, odds ratio) ve tehlike (HR, hazard ratio) oranları güven aralıkları (confidence intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

**1.5 Kaynaklar:** Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve ayrı sayfada yazılır. Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, "baskıda gibi" ulaşılmayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski özetler kaynakçaya alınmaz; alınanlar parantezde (abstr.) şeklinde verilir. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

### Dergiler

Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus/Medline/PubMed listesine göre yapılır (dergilerin kısaltmaları için NLM tarafından her yıl yayınlanan MEDLINE dergilerin listesine <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresinden ulaşılabilir). Altı ve daha yazarlı makalelerde tüm isimler yazılır. Yedi ve fazla yazarlı olanlarda ilk altı isim yazılır ve "et al." ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

**Örnek:** Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. Circulation 2000; 101: 590-3.



## Kitaplar

Kitap içinde bölüm: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak Editör (ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan makale: Bengtsson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. P. 1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

## Elektronik formatta makale

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

**1.6 Şekiller, Tablolar ve Resimler:** Şekil ve resimler, hasta, doktor ve kurum isimleri gözükmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Metinden ayrı olarak, metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılarak verilir. Başlık ve alt-yazılar ayrı bir sayfada sunulur. Grafiklerde yeteri kalınlıkta çizgi kullanılır. Böylece gerekli küçültmelerde kayıplar en aza iner. Genişlikler en fazla 9 ya da 18 cm. olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması faydalı olacaktır. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda alfabetik sıra ile mutlaka açıklanmalıdır. Tablo ve Şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma rakamları kullanılmamalıdır. Metin, Tablo ve Şekillerde kullanılan ondalık sayılar Türkçe metinlerde virgül İngilizce metinlerde ise nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirmek amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

## Video Görüntüler

Olgu Sunumları ve Özgün Görüntüler’de yer alan resimlere ek olarak video/hareketli görüntüler ve ekstra imaj/statik görüntüler aşağıdaki teknik özelliklerde gönderildiği takdirde web sayfamızda yayınlanacaktır.

1. İmaj/statik görüntü formatında sunumlar: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video/hareketli görüntü formatında sunumlar: MPEG, VMF.
3. Dosya boyutu maksimum 2 MB olmalıdır.
4. Resimlerde ve özellikle video görüntülerinde doktor, kurum, şehir ve hasta tanımlamaları tümü ile silinerek gönderilmelidir.

Makalenizde yer alan tablolar, şekiller ve resimler için orijinal oldukları ayrıca bildirilmelidir. Orijinal dışında ve başka kaynaktan alındıklarında mutlaka alınan kaynağa atıfta bulunmalı ve alınan kaynağın “hardcopy” veya elektronik formatta versiyonları Telif Hakkı sahibinden (yayınevi, dergi veya yazar) alınan izinler ile birlikte Baş Editör ofisine sunulmalıdır. Kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar tüm makale türleri için geçerlidir.

## Özel Bölümler

**2. Derlemeler:** Editör ofisinin kararıyla davetli yazarlar tarafından hazırlanabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için son vardığı düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve ileride yapılacak çalışmalara yön belirleyen düzeyde olmalıdır. Yazarının konusunda otorite olması ve atıfta bulunulmuş yazılarının olması gerekir.

**Bölümsüz özet:** Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

**3. Editöryel Yorum:** Dergide çıkan bir araştırmanın o konunun otorite veya iyi değerlendirme yapan hakem tarafından kısaca değerlendirilmesi amacı güder. Sonunda; klinik anlam ve kısa özet bulunur.

**4. Olgu Sunumları:** Otörlerce de çok nadir görülen, tanı ve tedavide güçlü gösteren ya da uygulamada genellikle gözden kaçtığı anlaşılan, yeni bir yöntem öneren, textbook'larda olmayan bilgileri içeren çok ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu özelliklere sahip olgular sınırlı sayıda basılmaktadır. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Kaynak sayısı 10, içerik ise 700 kelime ile sınırlıdır. Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş 250 kelimeyi geçmeyen özeti ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır. Olgu Sunumu yazılarının yazar sayısı 3 ile sınırlandırılmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

**5. Bilimsel Mektup:** Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildiri niteliğinde olan yazılar bilimsel mektup olarak yayına kabul edilir. Bilimsel mektuplar içerik olarak alt başlıksız olup toplam 900 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10, tablo ve resim sayısı ise 2 ile sınırlı olmalıdır.

**6. Editöre Mektuplar:** Derginin temel yayın amaçlarından birini oluşturmaktadır. Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yapısını ya da noksanını tartışır. Yazarlar, yayınlanan makaleler hakkında yorum içeren mektuplar dışında da okurlarımızın ilgi alanlarına giren konular veya özellikle eğitici vakalar hakkında da Editöre Mektup formatında yorumlarını sunabilirler. Kaynak sayısı 5, metin ise 500 kelimeyi geçmemelidir, alt başlıkları bulunmaz.

**7. Eğitim:** Son yıllarda araştırma sonuçları ile kesinleşen, akademik düzeydeki eğitimde yerini alan ve klinik uygulamada yer bulan bilgiler ayrıntıları ile sunulur.

**Bölümsüz özet:** Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

**8. Özgün Görüntü:** Klinik bilime dayalı önemli bulguları yansıtan, hastalıkların temel mekanizmalarına ışık tutan, anormallikleri vurgulayan veya yeni tedavi yöntemlerini aydınlatan çarpıcı ve nadir görüntüler yayına kabul edilir. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Başlığı ile beraber tanımlayıcı metin ve resim alt yazıları (kaynaksız) toplam 250 kelimeyi geçmemelidir.

**9. Tarihten Notlar:** Türkiye için özellikle tıp tarihindeki önemli olayları açıklayan, hastalıkların tanı ve tedavisinin tarihi ile ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran makalelerdir. Yeni tarihsel bulgular konu ile ilgili uygun araştırma çalışmalarının sonucu olmalıdır. Tarihten notların içeriği altbaşlıksız olmalıdır ve metin 900 kelime kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

**10. Yayın Etiği:** Derginin bu bölümünde yayın etiği ile ilgili aktüel bilgi ve yorumlara yer veren makaleler ve etik ihlali vakaları yayınlanır. Metin 900, kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

## Instructions to Authors

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM), as an open access journal with double-blind reviewing process, publishes experimental, basic and original researches conducted in the field of medical sciences; post-graduate training reports, case reports, and articles on history of medicine, and publication and research ethics. Reviewers whom opinions are of priority in the decision of approval are selected by the editors among independent local and international individuals that have specialized on their respective fields. The journal is published three times per year; in April, August and December.

An approval of research protocols by an ethical committee in accordance with international agreements (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - [www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) is required for experimental, clinical and drug studies.

All submissions must be accompanied by a signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors and a statement declaring the absence of conflict of interests. Any institution, organization, pharmaceutical or medical company providing any financial or material support, in whole or in part, must be disclosed in a footnote (ICMJE Disclosure Form for Potential Conflict of Interest(s)).

Manuscript format must comply with the *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)*.

The presentation of Original Researches and Reviews must be designed in accordance with trial reporting guidelines: randomized study-CONSORT, observational study-STROBE, study on diagnostic accuracy-STAR, systematic reviews and meta-analysis PRISMA, animal experimental studies-ARRIVE, non-randomized behavioural and public health intervention studies-TREND.

An approval of ethic committee or an equivalent acceptance letter prepared by the officials of the institution in accordance with general ethics is mandatory for Original Research and even for some of the Case Reports. The concept and suggestions presented in the manuscript are the sole responsibility of the authors and do not reflect the opinions of Editor and his/her associates.

Manuscripts sent for publication must not have been previously published elsewhere. Abstracts that have been previously presented in scientific congresses and not exceeding 200 words can be accepted providing the explanation of the condition.

Withdrawal requests without a reasonable cause for papers approaching decision process are "rejected". First author of the manuscripts accepted for publication agrees that corrections both in English and Turkish versions are to be made by the Editors on condition that this will not cause a major change in the document.

Citation potential, being original and having high scientific and academic value are prerequisite for the acceptance of manuscripts for publication.

### General Terms

Manuscripts can only be submitted through online manuscript submission system at [www.jarem.org](http://www.jarem.org). Rejected manuscripts are not returned to authors except artistic pictures. All papers are reviewed by Editor being in the first place, Editor Consultant and associates, statistical consultants and by at least two reviewers. It is particularly important for the journal that first author suggests three individuals as reviewers who are reputable on the subject and who are not related to and unaware of the authors and their institutions.

Editor decides whether the paper conforms to the style stated below before sending the manuscript to the reviewers. Corrections must not be made on original text and must be restricted with the sections requested for revision. Any spelling or drawing errors must be corrected before sending the manuscript to the reviewers.

Articles not conforming to the instructions will not be taken into consideration.

### Research Articles

**1. Original Research:** Full text of the paper should not exceed 5000 words and should include tables and graphs in sufficient number and content to allow understanding. Number of references being less than 50 is sufficient for plausibility. Number of authors should be limited to 5 with original articles. When there are more than 5 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

**1.1 Title page:** It is the first page of the manuscript and prepared separately as MS Word document. It must include full names of the authors; highest academic degrees and the title of the article not exceeding 50 characters. Affiliations of the authors, departments and city names must be stated in order. Studies conducted in more than one centre must be marked with symbols. Full name, postal and e-mail addresses, phone and fax numbers of the author responsible for correspondence and corrections must be stated at the bottom of this page. It must be also explained if the study was previously presented in a scientific congress in accordance with aforementioned terms or if the abstract was published.

**1.2 Structured abstract for original research article:** The abstracts should contain the objective of the study, its type, the results, in sum, conclusion of the study without exceeding 250 word limit.

Abstracts must be structured as to include subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion.

At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms should be included following abstract (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

**1.3 Text:** The text must include; Title, Introduction, Methods (with subheadings), Results, Discussion, Limitations of the study, Conclusion, and References. It may be useful to divide methods, results and discussion sections into subheadings. The text must not exceed 5000 words and should be written in Times New Roman, 12 point font. If acknowledgements will be included at the end of the manuscript, those contributed to the conduction of the study or assisted in finalizing the document are mentioned apart from those having substantial scientific contribution. This information must be sent by e-mail or uploaded to the system in a separate MS Word document with the name of "Acknowledgements".

**1.4 Statistical Analysis:** Analysis must be performed in accordance with statistical data reporting rules in medical journals (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Software used in statistical analysis must be stated. If parametric tests are used for the comparison of continuous variables, data must be presented as mean±standard deviation. For non-parametric tests, Median (Minimum-Maximum) or Median (25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentile) values must be indicated. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supplemented with confidence intervals (CI) and p values.

**1.5 References:** Are numbered consecutively in the order cited in the text and are typed in a separate page. Inaccessible references such as personal information, unpublished data, "in press" are not typed in the references section but cited in parenthesis within the text. Abstracts published two years ago are not included in references; if included, they must be written as (abstr.) in parenthesis. Authors are responsible for the accuracy of the references.

### Journals

Journal names must be abbreviated according to the list of Index Medicus/Medline/PubMed (the list of MEDLINE journals and their abbreviations published annually by NLM can be accessed at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). All author names are listed for articles having less than 6 authors. If the article contains 7 or more authors, names of the first 6 authors are written and followed by "et al.". Names of the authors are followed by the title of the manuscript, year, volume and page numbers.

**Example:** Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

## Books

Section in a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.  
Book with single author: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.  
Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.  
Article presented at a meeting: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. P. 1561-5.  
Scientific or technical report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.  
Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

## Manuscript in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

**1.6 Figures, Tables and Pictures:** Figures and images must be prepared as not to include names of the patient, doctor and the institution. They must be provided separately from the document and numbered according to their sequence within the text. Legends and footnotes are typed in a separate page. The drawings in the graphs must be in sufficient thickness. Therefore, loss of detail will be minimal while zooming out. The width should be maximum 9 or 18 cm. It may be useful if the drawings are made by professionals. Grey colour should not be used. Abbreviations must be defined below in alphabetical order. Roman numbers should not be used in Tables and Figure Captions and in the citation of the tables within the text. Decimal numbers in the text, Tables and Figures must be given with a point. The tables should be prepared to make the text more explanatory and understandable and should not repeat the text.

## Video Images

In addition to images in the Case Reports and Original Images; video images/motion pictures, extra images/static images will be published at our website if they comply with the following technical requirements.

1. Presentations in image/static image format: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video images/motion pictures: MPEG, VMF.
3. File size must be maximum 2 MB.
4. Names of doctor, institution, city, and patient and descriptions in the images and particularly in video images must be deleted before sending.

Originality of the tables, figures and images in your manuscript must be stated. If a material is used from another source, either the original source or a source citing the original one, the source must be cited; hardcopy or electronic versions must be obtained from Copyright owner (publication house, journal or author) and presented to the Editor in Chief with the permissions. Terms relevant to the references, figures and tables are applicable to all types of articles

## Specific Sections

**2. Reviews:** Can be prepared by the invited authors upon decision of the Editorial Office. An information or a subject must explain, discuss, and evaluate the latest level that has been reached and must be at a particular degree directing the future studies in order to be used in clinic. The author must have a high reputation in his/her field and must have published manuscripts that have been cited.

**Unstructured abstract:** Word counts determined for research articles are also applicable herein but they will be unstructured. At least 3, at most 6

keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. They are limited to 5000 words and 50 references.

**3. Editorial Note:** The purpose of editorial note is to make brief evaluation of the published research by reputable authors on that particular field or by reputable reviewers. Clinical significance and short summary is included at the end of the text.

**4. Case Reports:** Intriguing and informative case reports including very rare conditions even for other authors or those representing challenges in the diagnosis and treatment or overlooked conditions in practice or those offering new therapies, involving information that are not even present in the textbooks can be published in the journal. Such case reports are published in limited numbers. Those containing video images have higher chance of publication. Number of references is limited to 10 and the text is limited to 700 words. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Case report contains the subheadings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion. Number of authors should be limited to 3 with case reports. When there are more than 3 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

**5. Scientific Letter:** Manuscripts that aim to announce scientific discoveries and data or preliminary reports that are of clinical significance are accepted for publication as scientific letter. Scientific letters do not contain subheadings and should not exceed 900 words. Number of references should be limited to 10 and the number of tables and figures should be limited to 2.

**6. Letters to the Editor:** Are one of the major aims of publication of the journal. The significance of a published manuscript or overlooked or missed aspects are discussed. Apart from letters commenting on the published manuscripts, authors can present their comments on subjects attracting the readers' interest or on educational cases in the form of Letters to the Editor. Number of references should not exceed 5 and the text should be limited to 500 words; the text does not contain subheadings.

**7. Education:** Scientific knowledge that has been proved with the results latest research, that set out in academic training, and that taken a place in clinical practice is presented in details.  
Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable for this section; but this will be unstructured. At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. The text should be limited to 5000 words and number of references is limited to 50.

**8. Original Images:** Striking and rare images reflecting important findings in clinical sciences, shedding light on basic mechanisms of the diseases, emphasizing the abnormalities or revealing new treatment methods are accepted for publication. Those containing video images have higher chance of publication. Figure caption, legends, and footnotes (without reference) should not exceed 250 words.

**9. Historical Notes:** Historical notes are the articles that enlighten important events in the history of medicine and elucidate new information on the historical progress of the diagnosis and treatment of diseases. New historical discoveries must be the results of appropriate researches conducted on the subject. The content of historical notes should not contain subheadings and be limited to 900 words and 10 references.

**10. Publication Ethics:** Articles providing contemporary information and comments on publication ethics and cases of violation of ethics are published in this section of the journal. The text is limited to 900 words and the number of references is limited to 10.

## İçindekiler / Contents

### Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 59 Nötropenik Sepsisli Çocuk Hastalarda Terapötik Plazma Değişimi: Tek Merkez Deneyimi  
*Therapeutic Plasma Exchange in Children with Neutropenic Sepsis: Single Center Experience*  
Zeynep Canan Özdemir , Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör, Eskişehir, Türkiye
- 63 A Commonly Encountered Fracture at Hand Surgery Clinics: Fracture of the Thumb Metacarpal Base  
*El Cerrahisi Kliniklerinde Sık Görülen Bir Kırık: Başparmak Metakarp Taban Kırıkları*  
Serkan Aykut, Furkan Yapıcı, Kahraman Öztürk, Mehmet Baydar, Ayşe Şencan, Fatih Arslanoğlu; İstanbul, Diyarbakır, Turkey
- 67 Kompense Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit-Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Araştırılması  
*Investigation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Compensated Heart Failure*  
Mustafa Yurtdaş, Mahmut Özdemir, Nesim Aladağ; Balıkesir, Van, Türkiye
- 72 Procalcitonin-Guided Antibiotic Treatment in Lower Respiratory Tract Infections  
*Procalcitonin Rehberliğinde Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Antibiyotik Tedavisi*  
Merih Kalamanoğlu Balcı, Baran Balcan, Şehnaz Olgun Yıldızeli, Berrin Ceyhan; İstanbul, Turkey
- 79 Tubal Reanastomoz Sonrası Gebelik Sonuçları, Tersiye Merkezde 10 Yıllık Deneyim  
*Pregnancy Outcomes after Tubal Reanastomosis, 10-Year Experience at a Tertiary Center*  
Ömer Erkan Yapça, Neşet Gümüşburun, Ragıp Atakan Al, Bünyamin Börekçi, Metin İnceç, Yakup Kumtepe; Erzurum, Türkiye
- 83 Metastatik Mide Karsinomlu Hastalarda Periton Metastazı Varlığının Prognostik Etkisi  
*Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma*  
Nebi Serkan Demirci; Ankara, Türkiye
- 91 Effectiveness of Titanium-Platelet-Rich Autograft: A Preliminary Report  
*Titanyum - Trombositten Zengin Fibrin Otograftının Etkinliği: Ön Bildiri*  
Fadime Nuhoğlu, Betül Çakmak Tuğcu, Mustafa Tunalı, Hakan Özdemir; İstanbul, Turkey
- 96 Evaluation of the Parameters that Affect the Cost of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy  
*Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Ameliyatının Maliyetini Etkileyen Parametrelerin Değerlendirilmesi*  
Abdullah Şişik; İstanbul, Turkey
- 101 Türkiye’de Kişisel Ödeme Yöntemiyle İlaç Harcamaları  
*Out-of-Pocket Expenditure on Medicines in Turkey*  
Güven Bektemür, Esra Şafak Yılmaz, Ali Arslanoğlu, Umut Beylik, Gökhan Tolga Adaş; İstanbul, Ankara, Türkiye

### Olgu Sunumları / Case Reports

- 109 Radiologic Findings of Primary Localized Amyloidosis of Urinary Bladder  
*Primer Lokalize Mesane Amiloidozunun Radyolojik Bulguları*  
Ali Önder Atça, Ebru Yılmaz, Devrim Sönmez, Berrin Erok, Ayhan Yılmaz; İstanbul, Turkey
- 112 Üreterde Plazmasitoid Varyant Ürotelyal Karsinom  
*Plasmacytoid Variant of Urothelial Carcinoma in Ureter*  
Süleyman Bulut, Binhan Kağan Aktaş, Cevdet Serkan Gökkaya, Ayşe Çiftçi, Cüneyt Özden; Ankara, Türkiye
- 116 Giant Ludwig Angina Reason of Airway Obstruction  
*Hava Yolu Obstrüksiyonuna Yol Açan Dev Ludwig Anjini*  
Yüce İslamoğlu, Tural Fetullayev, Süha Beton, Başak Ceyda Meco, Cem Meco; Ankara, Turkey
- 119 A Child with Ataxia Telangiectasia with Persistent Hematuria due to Bladder Wall Telangiectasia  
*Ataksi Telenjektazili Çocukta Mesane Duvarı Telenjektazilerine İkincil Persistan Hematüri*  
İlke Onur Kazaz, Fatih Çolak, Ahmet Serdar Teoman, Ersagun Karagüzel; Trabzon, Turkey
- 121 Postrinoplasti Nazal Dorsal Hematom: Beklenmedik Komplikasyon  
*Postrinoplasty Nasal Dorsal Hematoma: An Unexpected Complication*  
Ceki Paltura, Mehmet Külekçi; İstanbul, Türkiye
- 124 ERRATUM



# Nötropenik Sepsisli Çocuk Hastalarda Terapötik Plazma Değişimi: Tek Merkez Deneyimi

Therapeutic Plasma Exchange in Children with Neutropenic Sepsis: Single Center Experience

Zeynep Canan Özdemir , Yeter Düzenli Kar, Özcan Bör

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Cite this article as: Özdemir ZC, Düzenli Kar Y, Bör Ö. Therapeutic Plasma Exchange in Children with Neutropenic Sepsis: Single Center Experience. JAREM 2018; 8(2): 59-62. DOI: 10.5152/jarem.2017.1576

## ÖZ

**Amaç:** Şiddetli sepsis ve septik şokta mortalite oranı yüksektir. Günümüzde sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan hastalarda mortaliteyi azaltmak için spesifik bir tedavi şekli yoktur. Terapötik plazma değişimi, hastanın plazmasının medikal cihazlar ile otomatik olarak ayrılması ve bunun yerine sağlıklı donörlerden alınmış plazma verilmesidir. Her ne kadar uluslararası sepsis rehberleri tarafından rutin olarak önerilmese de seçilmiş olgularda terapötik plazma değişimi faydalı olabilir.

**Yöntemler:** Çalışma için, Mart 2015 ve Haziran 2016 arasında terapötik plazma değişimi yapılan nötropenik sepsisli üç çocuk hastanın dosya bilgileri geriye dönük olarak incelendi.

**Bulgular:** İki hasta akut lösemi, bir hasta evre IV Burkitt lenfoma idi. Tüm hastalarda kan kültürü pozitif. Kan kültürlerinde, bir hastada *Candida krusei* ve *Klebsiella pneumoniae*, diğer hastada *K. pneumoniae* ve son hastada *C. krusei* izole edildi. Olguların hepsinde çoklu organ yetmezliği gelişti ve destek tedaviye yanıt alınamadı. Plazma değişimi sırası ile 5 kez, bir kez ve 13 kez yapıldı. İşlem sonrası iki hasta tamamen iyileşirken, bir hasta hastalığın doğal seyir nedeni ile kaybedildi. Hiçbir hastada işleme bağlı komplikasyon gelişmedi.

**Sonuç:** Geleneksel sepsis tedavisine yanıt vermeyen, nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan çocuklarda terapötik plazma değişimi bir seçenek olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Nötropenik sepsis, çocuk, terapötik plazma değişimi

## ABSTRACT

**Objective:** The mortality rate is high for severe sepsis and septic shock. Presently, there are no specific treatments that can reduce mortality in patients with sepsis and multiple organ dysfunction. Therapeutic plasma exchange (TPE) is the automatic separation of a patient's plasma using medical devices and its replacement with healthy donor plasma. TPE may be beneficial in selected cases, even though not routinely recommended by international sepsis guidelines.

**Methods:** For the present study, file records of three children with neutropenic sepsis who had undergone TPE between March 2015 and June 2016 were retrospectively reviewed.

**Results:** Two patients with acute leukemia, one patient with stage IV Burkitt lymphoma. All patients showed positive blood cultures. *Candida krusei* with *Klebsiella pneumoniae* was isolated in one patient, *K. pneumoniae* was isolated in the other patient, and *C. krusei* in the last patient. Multiple organ dysfunction developed in all patients and they showed no response to supportive therapy. Plasma exchange was performed 5, 1, and 13 times, respectively. After TPE, two patients fully recovered and one patient died due to natural course of the disease. None of the children developed complications associated with this procedure.

**Conclusion:** TPE may be considered as an alternative treatment in children with neutropenic sepsis and multiple organ failure who do not respond to conventional sepsis treatment.

**Keywords:** Neutropenic sepsis, children, therapeutic plasma exchange

## GİRİŞ

Nötropenik ateş, kemoterapi alan çocuklarda yaygın görülen bir komplikasyondur. Tedavideki gelişmelere rağmen morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (1). Bu hastaların %50'sinden fazlasında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu gelişirken, %20-30'unda şiddetli sepsis, %5-10'unda septik şok gelişmektedir (1-4). Hematolojik malinite ilişkili nötropenik ateşi olan hastalarda, şiddetli sepsiste mortalite oranı %35, septik şokta %47 ve çoklu organ yetmezliği varlığında %85'e kadar yükselmektedir (5).

Sepsisin geleneksel tedavisi; enfeksiyon kaynağının kontrolü, intravenöz antibiyotik tedavisi, sıvı replasmanı, inotropik ilaç kullanımı ve mekanik ventilasyon gibi destek tedavilerden oluşmaktadır (6). Plazma değişimi, medikal cihaz yardımı ile hastanın plazmasının tam kandan ayrılarak uzaklaştırılması onun yerine albumin ve/veya sağlıklı donörlerden alınmış taze donmuş plazma konulması işlemidir (7, 8). Özellikle organ yetmezliğinin eşlik ettiği ağır sepsis vakalarında terapötik plazma değişiminin faydası son yıllarda giderek artan kanıtlarla ortaya konulmaktadır (1, 9-14). Plazma değişimi, proinflamatuvar mediatörleri uzaklaştırmak, immünglobu-



lin, prokoagülan ve doğal antikoagülan proteinleri yerine koymak ve hemostazi restore etmek için kullanılmaktadır (10, 15). Burada kemoterapi sonrası nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişen üç çocuk hastadaki plazma değişimi deneyimimizi sunduk.

## YÖNTEMLER

Çalışmaya Mart 2015 ve Haziran 2016 arasında, kemoterapi sonrası nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişen ve terapötik plazma değişimi uygulanan 4 ve 17 yaşında iki akut lösemi, 12 yaşında Burkitt lenfomalı bir çocuk hasta alındı. Hastaların yasal sorumlularından gönüllü olur formu ve sözlü onamları alındı. Etik komite onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alındı. Dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Nötropenik ateş süresindeki fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, kültür sonuçları, vital bulguları, işlem sayısı ve işlem sonrasındaki iyileşme süreleri kayıt edildi. Tüm hastalarda terapötik plazma değişimi Spectra Optia cihazı® ile ve taze donmuş plazma ve albumin kullanılarak yapıldı.

## OLGU 1

Üç yaşındaki akut lenfoblastik lösemili erkek hastada kemoterapinin 56. gününde nötropenik ateş gelişti. Ağız içinde yaygın mukoziti vardı. Mutlak nötrofil sayısı (MNS):0/mm<sup>3</sup> idi. İkili antimikrobiyal (sefepim ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, altıncı gününde lipozomal amfoterisin B eklendi. Bu dönemde alınan kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Sefepim dirençli olduğu için duyarlı olduğu meropenem başlandı. Kan sayımı ve fizik muayene bulgularına göre eritrosit, aferez ve granülosit süspansiyonu transfüzyonları yapıldı. Nötropenik ateşin 15. gününde alınan kan kültüründe *Candida krusei* izole edildi. Kültür antibiyogramda lipozomal amfoterisin B duyarlılığı çalışılmadı ancak ateşi devam ettiği için antibiyogram sonucuna göre duyarlı olduğu varikonazol eklendi. Hepatosplenomegalisi gelişti (karaciğer midklavikular hatta kot altı 3-4 cm, dalak kot altı 5-6 cm). Batın tomografisinde dalakta milimetrik boyutlu çok sayıda hipodens nodüller izlendi. Bu bulgular ile hepatosplenik kandidiyozis tanısı konuldu. Nötropenik ateşin 20. gününde dolaşım solunum yetmezliği gelişti. Halen çok ağır nötropenisi devam etmekte idi (MNS:0/mm<sup>3</sup>). Laboratuvar tetkiklerinde MNS:0/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon 86 mm/saat, CRP 26 mg/dL (normal aralık 0-0.5), prokalsitonin 18 ng/mL (normal aralık 0-0.8), total/direk bilirubin: 2,8/2,1 mg/dL, kan üre azotu: 44,5 mg/dL, kreatinin:1,1 mg/dL idi. Fizik muayenede; solunum sayısı 60/dk, parsiyel oksijen basıncı:92 mmHg, kalp tepe atımı:160/dk, tansiyon 80/50 mmHg idi. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Oligürisi gelişti ve karaciğer fonksiyon testleri yükseldi (alanin aminotransferaz: 489 U/L, aspartat aminotransferaz: 317 U/L). Oksijen, sıvı replasmanı, diüretik, inotropik tedavi uygulanmasına rağmen genel durumu giderek bozuldu. Medikal tedaviye yanıt alınamadığı için nötropenik ateşin 21. gününde santral venöz kateter takılarak gün aşırı olacak şekilde 5 kez plazmaferez yapıldı. İşleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Nötropenik ateşin otuzuncu gününde organ yetmezlik bulguları tamamen düzeldi. Antifungal tedavi üç aya tamamlandı. Kemoterapisine devam edildi.

## OLGU 2

Onyediy yaşındaki Burkitt lösemili erkek hastaya sitoredüktif kemoterapi başlandı. Tümör lizis sendromu nedeniyle santral

venöz katater takılarak 3 gün hemodiyaliz yapıldı. Kemoterapinin altıncı gününde nötropenik ateş gelişti. Fizik muayenesinde yaygın mukoziti vardı. Laboratuvar tetkiklerinde, MNS:100/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon 20 mm/saat, CRP 3 mg/dL, prokalsitonin 1,17 ng/mL idi. İkili antimikrobiyal (meropenem ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, beşinci gününde lipozomal amfoterisin B eklendi. Nötropenik ateşin yedinci gününde kan ve kateter kültüründe *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Meropenem dirençli olduğu için duyarlı olduğu kolistin başlandı. Kateter enfeksiyonu düşünülerek kateteri çekildi. Ateşi persiste etti. Kan kültüründe *Klebsiella pneumoniae* üremeleeri devam etti. Nötropenik ateşin 11. gününde genel durumu giderek bozuldu batın distansiyonu gelişti. Skleralar ikterik, batın distandü görünümde (karaciğer midklavikular hatta 5-6 cm, dalak midklavikular hatta 4-5 cm palpabl), akciğerlerde bilateral wheezing, exprium uzunluğu vardı. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Fizik muayenede ateş 38,8°C, solunum sayısı 26/dk, kalp tepe atımı 153/dk, tansiyon 90/60 mm/Hg, parsiyel oksijen basıncı 90 mmHg idi. Laboratuvar tetkiklerinde MNS: 100/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 58 mm/saat, CRP: 31 mg/dL, prokalsitonin 7,4 ng/mL, kan üre azotu: 25 mg/dL, kreatinin: 1,27 mg/dL, total/direk bilirubin: 42,4 mg/dL idi. Eritrosit süspansiyonu, aferez ve granülosit süspansiyonu verildi. Nazal pozitif basınçlı ventilasyon ve yoğun inotropik destek tedavi verildi. Nötropenik ateşin 12. gününde bir defa plazma değişimi yapıldı. İşlem komplikasyonsuz gerçekleştirildi. Bir gün sonra solunum yetmezliği nedeni ile entübe edildi. Yoğun inotropik desteğe rağmen hipotansif değerleri devam etti ve nötropenik ateşin 14.gününde kaybedildi.

## OLGU 3

Evre IV Burkitt lenfoma tanısı konan 12 yaşında erkek hastada kemoterapinin altıncı gününde nötropenik ateş gelişti. Fizik muayenede batın ileri derecede distandü görünümde idi ve yaygın asiti vardı. Mutlak nötrofil sayısı 200/mm<sup>3</sup> idi. İkili antimikrobiyal (meropenem ve amikasin) tedavi başlandı. Ateşi dirençli seyrettiği için nötropenik ateşin üçüncü gününde vankomisin, altıncı gününde varikonazol başlandı. Nötropenik ateşin 11. gününde metabolik asidoz, solunum güçlüğü, dolaşım bozukluğu ve hipotansiyon gelişti. Çocuk yoğun bakım servisine devir edildi. Mutlak nötrofil sayısı 0/mm<sup>3</sup> idi. Fizik muayenede; solunum sayısı 50/dk, parsiyel oksijen basıncı:92 mm/hg, kalp tepe atımı:140/dk, tansiyon 80/50 mm/Hg idi. Barsak perforasyonu nedeni ile opere edildi ve kolostomi açıldı. Nazal oksijen, sıvı replasmanı ve inotropik destek sağlandı. Akciğer grafisinde her iki akciğer bazalde konsolidasyonlar izlendi. Kan sayımı ve fizik muayene bulgularına göre eritrosit, trombosit ve granülosit süspansiyonu verildi. Ateşi kontrol edilemeyen hasta, nötropenik ateşin 15. gününde solunum yetmezliği nedeni ile entübe edilerek ventilatöre bağlandı. Kan kültüründe *Candida krusei* izole edildi. Yaygın ödemi, oligürisi ve direk hiperbilirubinemisi gelişti. Laboratuvar tetkiklerinde MNS:0/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon 57 mm/saat, CRP 19 mg/dL, prokalsitonin 32 ng/mL, total/direk bilirubin: 3,9/3,1 mg/dL, kan üre azotu: 49,7 mg/dL, kreatinin: 1,2 mg/dL idi. Sıvı replasmanı ve diüretik uygulandı. Oligürisi ve ödemi devam etti. Nötropenik ateşin 16. gününde santral venöz kateter takılarak ilk bir hafta günlük, daha sonraki hafta günde bir olacak

şekilde 13 defa plazma değişimi yapıldı. İşleme bağlı komplikasyon gelişmedi. Böbrek fonksiyonları düzeldi, ödemi kayboldu ve bilirubin düzeyleri normale döndü (total bilirubin/direk bilirubin: 0,5/0,22) Solunum paterni normale döndü ve ekstübe edildi. Nötropenik ateşin birinci ayında servise devir alındı ve kemoterapisine devam edildi.

## TARTIŞMA

Maliniteli çocuklarda nötropenik ateş, kemoterapinin en sık ve ciddi komplikasyonudur. Solid tümörlü hastalarda kemoterapi sonrası nötropeni gelişme oranı %5-10 iken, hematolojik malinitesi olan çocuklarda nötropeni gelişme oranı %20'yi geçmekte, kemik iliği nakli yapılanlarda ise bu oran %70-100'e çıkmaktadır (16). Sepsisi olan nötropenik hastalarda; uzamış nötropeni (10 günden uzun süre MNS <500/mm<sup>3</sup> olması), gecikmiş antimikrobiyal tedavi, alta yatan malinitenin remisyonda olup olmaması, yoğun bakıma alınana kadar geçen süre, invaziv aspergillozis varlığı, nörolojik, hepatik ve solunum yetmezliğinin olması, vazopressor tedavi ihtiyacı olması gibi faktörler prognozu etkileyen en önemli unsurlardır (1, 17). Bizim olgularımızın üçünde prognoz üzerine olumsuz etkisi olan uzamış nötropeni, solunum yetmezliği ve vazopressör tedavi ihtiyacı gibi risk faktörleri vardı. Hematolojik malinite ilişkili nötropenik ateşli hastalarda çoklu organ yetmezliği varlığında mortalite %85'e kadar yükselmektedir (16). Bizim olgularımızda da çoklu organ yetmezliği olup beklenen mortalite oranı çok yüksekti.

Sepsiste eksojen mikrobiyal ajanlara maruziyet sonucunda polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar tarafından sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar mediatörler salınır. Bazen konağın savunmasında önemli olan bu inflamatuvar süreç, konağın kendisine hasar veren iltihabi yanıtla dönüşür ve uygun antimikrobiyal ve hemodinamik desteğe rağmen hastalar kaybedilebilir (14). Günümüzde sepsis ve çoklu organ yetmezliği olan olguların takip ve tedavisinde kaydedilen düzelmelere rağmen halen mortalite ve morbidite oranları yüksektir (1, 9, 14). Sepsis sırasında yapılan girişim ve tedavilerin mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir (1). Fakat ne yazık ki nötropenik hastalarda sepsis yönetimi hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır.

Terapötik plazma değişimi, sepsisli hastalarda dolaşımda bulunan endotoksinler, proinflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler gibi çoklu toksik mediatörleri dolaşımdan uzaklaştırmak amacıyla kullanılabilir (10, 14). *Escherichia Coli* endotoksini verilerek sepsis oluşturulan hayvanlarda, adezyon moleküllerinin, oksidatif stresin, sitokin konsantrasyonunun ve akciğer dokusunda granülosit birikiminin arttığı, plazma değişimi sonrasında ise oksidatif stres ve akciğerde granülosit birikiminin belirgin azaldığı gösterilmiştir (18). Başka bir çalışmada sepsisli hastalardan alınan kanda ölü lökosit seviyelerinin hem fizyolojik normal değerlere, hem de sistemik inflamasyon bulgusu olmayan hastalara göre belirgin yüksek olduğu ve kandaki yüksek ölü lökosit seviyelerinin organ işlev bozukluğunun şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (19). Sepsisli hastalarda kullanılan plazma filtrasyonunun kandaki ölü lökosit konsantrasyonunda önemli bir azalma sağladığı, organ yetmezliğinden bu mekanizma ile koruyabileceği belirtilmiştir (19).

Klinik araştırmalara bakıldığında, sepsiste terapötik plazma değişiminin etkinliği ile ilgili az sayıda randomize kontrollü ça-

alışma bulunmaktadır. Busund ve ark. (12), erişkinlerde yaptıkları çalışmada 28 günlük mortalite oranının terapötik plazma değişimi yapılan grupta %33, kontrol grubunda %53,8 olduğunu aradaki farkın anlamlı olduğunu ancak lojistik regresyon analizi yapıldığında bu anlamlılık ölçüsünün azaldığını ve aslında mortalite üzerinde anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir. Nguyen ve ark. (13) kültür pozitif sepsis olan, trombositopeni ve çoklu organ yetmezliğinin geliştiği 10 sepsisli çocukta, terapötik plazma değişimi yapılan grupta organ hasarı skorunun azaldığını ve 28 günlük yaşam oranlarının iyileştiğini göstermişlerdir. Ülkemizde çoklu organ yetmezliği ve trombositopenisi olan sepsisli çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, terapötik plazma değişimi uygulanan grupta mortalite oranının yapılmayanlara göre belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (20). Kawai ve ark. (11) 14 pediatrik hastada yaptığı çalışmada da sepsis ilişkili çoklu organ yetmezliği olan çocuklarda erken dönemde terapötik plazma değişimi yapılanlarda geç yapılanlara göre organ disfonksiyonunda daha fazla düzelme olduğunu ve inotropik ajan ihtiyacının daha erken azaldığını göstermişlerdir.

Üç hastamızda en az üç organ yetmezliği vardı. İntravenöz sıvı replasmanı, antimikrobiyal ve inotropik destek tedaviye yanıtız kalmışlardı. Bu nedenle dolaşımdaki sitotoksik maddeleri uzaklaştırmak için terapötik plazma değişimi yapılmıştı. İlk olguda 5 kez, üçüncü olguda 13 kez, ikinci olguda ise sadece 1 kez plazma değişimi yapılabildi. Hayatta kalan iki hastamızda inotropik destek tedaviye olan ihtiyaçları ortadan kalkana kadar terapötik plazma değişimine devam edildi. Plazma değişiminin kaç defa ve hangi sıklıkta yapılacağı ile ilgili belirlenmiş kriterler yoktur. Fakat genel yaklaşım hastanın organ yetmezlik kriterlerinin göz önüne alınarak karar verilmesi yönündedir. Diğer taraftan plazma değişimi için zamanlamanın nasıl yapılacağı konusu da halen belirsizdir. Fungemisi olan hastalarımızın terapötik plazma değişimine verdikleri yanıt daha iyi oldu. Bakteriyel sepsisi olan hastamızda diğer olgulara göre klinik gidiş çok hızlı şekilde bozuldu ve kaybedildi. Belki de bakteriyel sepsisli hastalarda daha erken işleme başlamak hayat kurtarıcı olabilir. Bu soru işaretlerinin giderilebilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Mortalitenin çok yüksek olduğu klinik durumlarda plazma değişiminin kesin kontrendikasyonları bulunmamaktadır. Uygun inotrop ve solunum desteği ile işlem yapılabilir (11). Ürtikeryal reaksiyonlar, sitrat ilişkili hipokalsemi, kateter ilişkili tromboz, kanama, infeksiyon, transfüzyon ilişkili akciğer hasarı gibi istenmeyen etkiler gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (21). Bizim hastalarımızın hiçbirinde işlem ile ilgili yukarıda bahsedilen komplikasyonlar gelişmedi.

## SONUÇ

Nötropenik sepsis ve çoklu organ yetmezliği gelişmiş, destek tedaviye yanıt vermeyen hematolojik maliniteli çocuklarda, hastanın klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri göz önünde bulundurularak yoğun bakım koşulları altında terapötik plazma değişimi uygulanabilir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.



**Hasta Onamı:** Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Z.C.Ö., Ö.B.; Tasarım – Z.C.Ö., Y.D.K.; Denetleme – Z.C.Ö., Y.D.K.; Kaynaklar – Y.D.K., Z.C.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – Y.D.K.; Analiz ve/veya Yorum – Z.C.Ö., Ö.B.; Yazıyı Yazan – Z.C.Ö., Y.D.K.; Eleştirel İnceleme – Z.C.Ö., Ö.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Eskişehir Osmangazi University School of Medicine.

**Informed Consent:** Verbal informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – Z.C.Ö., Ö.B.; Design – Z.C.Ö., Y.D.K.; Supervision – Z.C.Ö., Y.D.K.; Resources – Y.D.K., Z.C.Ö.; Data Collection and/or Processing – Y.D.K.; Analysis and/or Interpretation – Z.C.Ö., Ö.B.; Writing Manuscript – Z.C.Ö., Y.D.K.; Critical Review – Z.C.Ö., Ö.B.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.






## KAYNAKLAR

1. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol* 2014; 93: 1083-95. [CrossRef]
2. Jeddi R, Achour M, Amor RB, Aissaoui L, Bouterâa W, Kacem K, et al. Factors associated with severe sepsis: prospective study of 94 neutropenic febrile episodes. *Hematology* 2010; 15: 28-32. [CrossRef]
3. Kang CI, Song JH, Chung DR, Peck KR, Ko KS, Yeom JS, et al. Risk factors and pathogenic significance of severe sepsis and septic shock in 2286 patients with gram-negative bacteremia. *J Infect* 2011; 62: 26-33. [CrossRef]
4. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 43-9. [CrossRef]
5. Azoulay E, Mokart D, Pene F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium-a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hematologique study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2810-8. [CrossRef]
6. Kyles DM, Baltimore J. Adjunctive use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin therapy in sepsis: a case report. *Am J Crit Care* 2005; 14: 109-12.
7. Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal therapies in the treatment of sepsis: experience and promise. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17: 72-9. [CrossRef]
8. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 2010; 25: 83-177. [CrossRef]
9. Rimmer E, Houston BL, Kumar A, Abou-Setta AM, Friesen C, Marshall JC, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and metaanalysis. *Crit Care* 2014; 18: 699. [CrossRef]
10. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284. [CrossRef]
11. Kawai Y, Cornell TT, Cooley EG, Beckman CN, Baldrige PK, Mottes TA, et al. Therapeutic plasma exchange may improve hemodynamics and organ failure among children with sepsis induced multiple organ dysfunction syndrome receiving extracorporeal life support. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 366-74. [CrossRef]
12. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1434-9. [CrossRef]
13. Nguyen TC, Han YY, Kiss JE, Hall MW, Hassett AC, Jaffe R, et al. Intensive plasma exchange increases a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin motifs-13 activity and reverses organ dysfunction in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2878-87. [CrossRef]
14. Hadem J, Hafer C, Schneider AS, Wiesner O, Beutel G, Fuehner T, et al. Therapeutic plasma exchange as rescue therapy in severe sepsis and septic shock: retrospective observational single centre study of 23 patients. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 24. [CrossRef]
15. Stegmayr B. Apheresis in patients with severe sepsis and multi organ dysfunction syndrome. *Transfus Apher Sci* 2008; 38: 203-8. [CrossRef]
16. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28: 505-13. [CrossRef]
17. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40: 43-9. [CrossRef]
18. Toft P, Schmidt R, Broechner AC, Nielsen BU, Bollen P, Olsen KE. Effect of plasmapheresis on the immune system in endotoxin-induced sepsis. *Blood Purif* 2008; 26: 145-50. [CrossRef]
19. Aleksandrova IV, Reî SI, Khvatov VB, Borovkova NV, Il'inskii ME, Abakumov MM. The level of dead blood leukocytes in sepsis and the significance of their elimination by extracorporeal hemocorrection techniques. *Anesteziol Reanimatol* 2008; 6: 57-60.
20. Sevketoglu E, Yildizdas D, Horoz OO, Kihir HS, Kendirli T, Bayraktar S, et al. Use of therapeutic plasma Exchange in children with thrombocytopenia-associated multiple organ failure in the Turkish thrombocytopenia-associated multiple organ failure network. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 354-9. [CrossRef]
21. Kaplan A. Complications of apheresis. *Semin Dial* 2012; 25: 152-8. [CrossRef]



# A Commonly Encountered Fracture at Hand Surgery Clinics: Fracture of the Thumb Metacarpal Base

El Cerrahisi Kliniklerinde Sık Görülen Bir Kırık: Başparmak Metakarp Taban Kırıkları

Serkan Aykut<sup>1</sup> , Furkan Yapıcı<sup>2</sup> , Kahraman Öztürk<sup>1</sup> , Mehmet Baydar<sup>1</sup> , Ayşe Şencan<sup>3</sup> , Fatih Arslanoğlu<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Clinic of Hand Surgery, University of Health Sciences Metin Sabancı Baltalimanı Osteopathic Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic Orthopedics and Traumatology, University of Health Sciences Metin Sabancı Baltalimanı Osteopathic Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Hand Surgery, University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Clinic Orthopedics and Traumatology, Selahaddin Eyyübi State Hospital, Diyarbakır, Turkey

**Cite this article as:** Aykut S, Yapıcı F, Öztürk K, Baydar M, Şencan A, Arslanoğlu F. A Commonly Encountered Fracture at Hand Surgery Clinics: Fracture of the Thumb Metacarpal Base. *JAREM* 2018; 8(2): 63-6. DOI: 10.5152/jarem.2017.1589

## ABSTRACT

**Objective:** We aimed to present the clinical and functional results of the surgical treatment for fractures of the thumb metacarpal base.

**Methods:** Patients who were operated at our clinic for unstable thumb metacarpal intra-articular base fractures with closed reduction and percutaneous pinning and who completed their follow-ups were included in the study. Patients with open fractures, fractures or injuries in the hands or same extremities were excluded from the study. The type of the fracture, its relativity with the joint, demographic data, number and configuration of the wires used, time of surgery, postoperative time to fixation, and complications were evaluated. In the objective evaluation, intra-articular step-off, presence of post-traumatic pain, and pinch and gripping strengths compared with the uninjured side were investigated.

**Results:** The mechanism of injury in 28 patients [26 males and 2 females; mean age, 31 y (range, 19–61 years); 11 left-sided and 17 right-sided] was noted as fall in 27 and motorcycle accident in 1. Mean time to operation was 7 d (range, 1–18 days). K-wires were used for fixation in all cases. A loss of 20% in the pinching and gripping strength was observed in two and one patient, respectively, compared with the uninjured side. Revision surgery was performed in one patient due to fixation failure. Superficial pin tract infection was observed in two patients; both cases resolved with wound dressing and oral antibiotics.

**Conclusion:** Unstable fractures of the thumb base are common in hand surgery practices, and treatment using closed reduction and percutaneous K-wire fixation provides safe and satisfactory results.

**Keywords:** Thumb, metacarpus, fracture, fixation, percutaneous

## ÖZ

**Amaç:** Cerrahi olarak tedavi edilen başparmak metakarp taban kırıklarının klinik ve fonksiyonel sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Kliniğimizde stabil olmayan başparmak metakarp eklem içi taban kırığı nedeniyle kapalı redüksiyon ve perkütan telleme ile ameliyat edilen ve takipleri yeterli olan olgular çalışma kapsamına alındı. Açık kırığı olanlar, aynı elinde veya aynı taraf ekstremitesinde kırığı ya da yaralanması olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kırığın tipi, eklemi ilgilendirme oranı ve demografik bulgular yanında kullanılan tellerin sayısı ve konfigürasyonu, ameliyat olunan zaman, ameliyat sonrası tespit süresi ve komplikasyonlar değerlendirildi. Objektif değerlendirmede ise eklem içi basamaklanma, posttravmatik artrit varlığı ve sağlam taraf ile karşılaştırmalı çimdikleme (Pinch) ve kavrama (Grip) güçlerine bakıldı.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 31 (19-61) yıl olan toplam 28 hastanın (26 erkek-2 kadın, 11 sol-17 sağ) yaralanma şekli 27 hastada düşme, 1 hastada motosiklet kazası şeklindeydi. Yaralanmadan ameliyata kadar geçen süre ortalama 7 (1-18) gündü. Olguların tümünde tespit için K teli kullanıldı. Olguların ikisinde çimdikleme gücünde sağlam tarafa göre %20 kayıp gözlenirken, bir olguda ise kavrama gücünde sağlam tarafa göre %20 kayıp saptandı. Bir olguda tespit yetersizliği nedeniyle revizyon ameliyatı yapıldı. İki olguda ise pansuman takibi ve ağızdan antibiyotik tedavisi ile düzelen yüzeysel tel dibi enfeksiyonu saptandı.

**Sonuç:** El cerrahisi pratiğinde sık görülen başparmak taban stabil olmayan kırıkları kapalı redüksiyon ve perkütan K teli tespiti tekniği güvenli ve sonuçları olumlu bir yöntemdir.

**Anahtar kelimeler:** Başparmak, metakarp, kırık, tespit, perkütan

**ORCID IDs of the authors:** S.A. 0000-0003-1028-2120; F.Y. 0000-0002-5349-4580; K.Ö. 0000-0002-7644- 659X; M.B. 0000-0002-1020-1207; A.Ş. 0000-0001-7587-0674; F.A. 0000-0001-5818-9342.

*This study was presented in the 25<sup>th</sup> National Orthopaedics and Traumatology Congress, 27 October-1 November 2015, Antalya, Turkey.*

*Bu çalışma 25. Ulusal Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 27 Ekim-1 Kasım 2015, Antalya, Türkiye.*



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Serkan Aykut,  
E-mail: aykutserkan@yahoo.com

Received Date / Geliş Tarihi: 06.06.2017 Accepted Date / Kabul Tarihi: 09.11.2017

© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at [www.jarem.org](http://www.jarem.org)

© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine [www.jarem.org](http://www.jarem.org) web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1589

## INTRODUCTION

Fractures of the thumb metacarpal base are commonly encountered; these cause severe impairment in functioning of the hand and may lead to early arthrosis (1–5). These fractures comprise 4% of all hand fractures, and it becomes difficult to achieve stability with closed reduction and casting due to displacement forces exerted by the abductor and adductor tendons of the thumb (2, 6–9). Surgical treatment options include various methods, such as closed reduction and percutaneous pinning, open reduction and internal fixation, external fixator treatment and reduction, and fixation with arthroscopy (4, 7, 8, 10, 11). The closed reduction and percutaneous technique is one of the most employed methods (2, 5, 6). Pinning techniques with various configurations, including fixations through the trapeziometacarpal joint or extra-articular ones, have been described in literature (4, 5, 10).

Here, we aimed to retrospectively evaluate the closed reduction and percutaneous pinning treatment results in our patients and to present them in light of the literature.

## METHODS

Our study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Cases treated with closed reduction and percutaneous pinning due to unstable Bennett fractures with an intra-articular step-off of >1 mm and who completed their follow-ups were included in the study. Those with an open fracture or a fracture or injury on the same hand or ipsilateral extremity were excluded from the study.

Infraclavicular block anesthesia under ultrasound guidance was administered to all patients as the surgical technique. After preparations and draping in the supine position were finalized, reduction with traction and abduction of the thumb were performed under fluoroscopy, followed by pronation by applying pressure with the surgeon's thumb at the dorsoradial metacarpal base. Reduction was performed in cases with an articular step-off of <1 mm. After reduction was confirmed with fluoroscopy, fracture was fixed with percutaneous pinning using 1.5 mm Kirschner wires,

and surgery was completed following a final check and application of a below elbow-to-thumb short-arm splint.

In addition to the relativity of the fracture with the joint and demographic data, the number and configuration of the wires used, time of surgery, postoperative time to fixation, and complications were evaluated. Intra-articular step-off, presence of post-traumatic pain, and pinch and gripping strengths compared with the uninjured side were investigated in the objective evaluation. Pinch and gripping strength were measured using a Jamar dynamometer (Sammons Preston, Inc., Bolingbrook, IL, USA). Pinch and grip strength of the patients' injured and uninjured sides were measured thrice with one-minute intervals between individual measurements, and the average of the three measurements was noted. The injured side values were assessed by obtaining the percent from the healthy side.

## RESULTS

Twenty-eight patients (26 males and 2 females; 11 left-sided, and 17 right-sided) with a mean age of 31 year (range, 19–61 year) were enrolled in the study. Mean follow-up period was recorded as 22.9 months (range, 12–32 months). The mechanism of injury was fall and motorcycle accident in 27 and 1 patient, respectively. Mean time to surgery was noted as 7 d (range, 1–18 d). K-wires were used for fixation in all patients. K-wire fixations were performed on one metacarpocarpal and one intermetacarpal joint in 24 (85.7%) patients, on two metacarpocarpal joints in three (10.7%) patients, and on one intermetacarpal and two metacarpocarpal joints in one (3.5%) patient. Mean time for removal of the K-wires was 4.64 weeks (range, 4–6 weeks), whereas the cast application was continued for an average of 4.21 weeks (range, 4–5 weeks). The strength evaluation revealed a pinching strength of 83% (80%–95%) and a gripping strength of 85% (80%–100%) compared with the contralateral side (Figure 1). A loss of 20% was observed in the pinching strength of two patients and in the gripping strength of one patient, compared with the uninjured side. No post-traumatic arthritic changes were observed.

Owing to fixation failure, revision surgery was required in one case. Superficial pin tract infection was observed in two patients which resolved uneventfully with wound dressing and oral antibiotics.

## DISCUSSION

The maintenance of the reduction of Bennett fractures through conservative methods is challenging, because these fractures have the tendency for a redisplacement (2, 7, 12). Treatment of these fractures is important, because complications after an inappropriate management treatment may include narrowing of the thumb web space or loss of gripping strength, which may in turn lead to loss of functionality and arthrosis in the long term (2, 7). Adequate reduction and fixation were achieved in all patients treated with closed reduction and percutaneous pinning with K-wires. Fixation failure and redisplacement were observed in only one case. Proper circulation and adequate functionality were observed in all patients.

The surgical treatment of Bennett fractures may be performed with closed reduction and percutaneous K-wire fixation or open reduction and internal fixation. The closed reduction and percu-



**Figure 1.** a-f. A 41-year-old male had thumb base metacarpal fracture (a). Closed reduction and splinted X-ray indicated instability of the fracture (b). Postoperative X-ray (c). Fifteenth-month follow-up radiography (d). Final follow-up examination demonstrating the full range of thumb motion (e, f)

taneous fixation methods are less invasive to the surrounding soft tissues and have a lower infection rate (13–15). As reported by Huang and Fernandez (16), a majority of Bennett fractures can be treated with closed reduction and percutaneous pinning. Insertion of Kirschner wires also may be realized through several configurations. Soyer (8) suggested that transarticular K-wire fixation alone would not suffice in maintaining the abduction and pronation of metacarpals; thus, a second K-wire was necessary for intermetacarpal fixation. In this series of 25 cases with intra- and extra-articular fractures, Greeven et al. (17) reported good clinical and functional results with two of their K-wire fixations on the intermetacarpal joint. As the treatment goal was to avoid arthrosis in the long term, the authors suggested that the metacarpotrapezial K-wire fixation method of percutaneous pinning may cause additional damages to the articular surface. Sailer et al. (18) compared the results of closed reduction and pinning with open reduction and internal fixation and observed no difference between the treatment results of both methods in the surgical treatment of Bennett fractures. The authors decided that the adduction deformity of the first metacarpal in the percutaneous treatment group was because the K-wire was positioned close to the fracture site and because the fracture was within the compression zone. In light of their findings, the authors recommended open reduction in cases wherein the reduction of Bennett fractures was not possible with closed reduction and percutaneous K-wire fixation. Arthroscopic reduction and internal fixation have the advantages of being minimally invasive, having lesser risks of damaging soft tissues, and not impairing blood circulation in fractured fragments. On the other hand, its complicacy and learning curve are disadvantageous (19). Treatment with external fixation is usually performed in case of open fractures or presence of a severe soft-tissue injury together with the fracture (8). Meng et al. (20) compared an external fixator with K-wire fixation for performing a finite element analysis and observed that the external fixator was more effective, whereas no difference was observed between the two methods in terms of functional and radiological results.

The limitations of our study include its retrospective design, and thus, lack of a control group. As the fractures and their stability were different in each patient, a uniform configuration in insertion of the K-wires could not be followed. However, in comparison with other studies in literature, our study group had a satisfactory number of patients and an adequate follow-up period, which rendered our results presentable.

## CONCLUSION

Bennett fractures are fractures generally treated with surgical methods. However, the surgical fixation method of choice is still a matter of controversy. Closed reduction and percutaneous pinning is a safe technique having adequate clinical and functional outcomes. We believe that a universal treatment scheme for the treatment of Bennett fractures can be formed by comparing different treatment techniques in further studies with a larger series and longer follow-up periods.

**Ethics Committee Approval:** Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

**Informed Consent:** This study is retrospective, and this article does not contain any studies with human participants.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – S.A., K.Ö.; Design – S.A., F.Y., M.B., F.A.; Supervision – K.Ö., A.Ş.; Resources – F.Y., M.B., A.Ş.; Materials – S.A., F.Y.; Data Collection and/or Processing – F.Y., F.A.; Analysis and/or Interpretation – S.A., K.Ö.; Literature Search – M.B., A.Ş.; Writing Manuscript – S.A.; Critical Review – K.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

**Hasta Onamı:** Bu çalışma retrospektiftir ve bu makale insan katılımcılar ile herhangi bir çalışma içermemektedir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Yazar Katkıları:** Fikir – S.A., K.Ö.; Tasarım – S.A., F.Y., M.B., F.A.; Denetleme – K.Ö., A.Ş.; Kaynaklar – F.Y., M.B., A.Ş.; Malzemeler – S.A., F.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.Y., F.A.; Analiz ve/veya Yorum – S.A., K.Ö.; Literatür Taraması – M.B., A.Ş.; Yazıyı Yazan – S.A.; Eleştirel İnceleme – K.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERENCES

1. Abid H, Shimi M, El Ibrahim A, El Mrini A. Articular fracture of the base of the thumb metacarpal: comparative study between direct open fixation and extrafocal pinning. *Chir Main* 2015; 34: 122-5. [\[CrossRef\]](#)
2. Brüske J, Bednarski M, Niedzwiedz Z, Zyluk A, Grzeszewski S. The Results of operative treatment of fractures of the thumb metacarpal base. *Acta Orthop Belg* 2001; 67: 368-73.
3. Jupiter JB, Hastings 2nd H, Capo JT. The treatment of complex fractures and fracture-dislocation of the hand. *Instr Course Lect* 2010; 59: 333-41.
4. van Niekerk JL, Ouwens R. Fractures of the base of the first metacarpal bone: results of surgical treatment. *Injury* 1989; 20: 359-62. [\[CrossRef\]](#)
5. Wagner C. Method of treatment of Bennet's fracture dislocation. *Am J Surg* 1950; 80: 230-1. [\[CrossRef\]](#)
6. Adi M, Miyamoto H, Taleb C, Zemirline A, Gouzou S, Facca S, Livernaux P. Percutaneous fixation of first metacarpal base fractures using locked K-wires: A case series of 14 cases. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2014; 18: 77-81. [\[CrossRef\]](#)
7. Dukas AG, Wolf JM. Management of complications of periarticular fractures of the distal interphalangeal, proximal interphalangeal, metacarpophalangeal, and carpometacarpal joints. *Hand Clin* 2015; 31: 179-92. [\[CrossRef\]](#)
8. Soyer A. Fractures of the base of the first metacarpal: current treatment options. *J Am Acad Orthop Surg* 1999; 7: 403-12. [\[CrossRef\]](#)
9. Stanton JS, Dias JJ, Burke FD. Fractures of the tubular bones of the hand. *J Hand Surg Eur* 2007; 32: 626-36. [\[CrossRef\]](#)

10. Kjaer-Petersen K, Langhoff O, Andersen K. Bennett's fracture. *J Hand Surg Br* 1990; 15: 58-61. [\[CrossRef\]](#)
11. Livernaux PA, Ichihara S, Hendriks S, Facca S, Bodin F. Fractures and dislocation of the base of the thumb metacarpal. *J Hand Surg Br* 2015; 40: 42-50. [\[CrossRef\]](#)
12. Pollen AG, England B. The conservative treatment of Bennet's fracture-subluxation of the thumb metacarpal. *J Bone Joint Surg* 1968; 50: 91-101. [\[CrossRef\]](#)
13. Kozin SH, Thoder JJ, Lieberman G. Operative treatment of metacarpal and phalangeal shaft fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 111-21. [\[CrossRef\]](#)
14. Fusetti C, Meyer H, Borisch N, Stern R, Santa DD, Papaloizos M. Complications of plate fixation in metacarpal fractures. *J Trauma* 2002; 52: 535-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Middleton SD, McNiven EJ, Anakwe RE, Oliver CW. Long-term patient-reported outcomes following Bennet's fractures. *Bone Joint J* 2015; 97: 1004-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Huang JL, Fernandez DL. Fractures of the base of the thumb metacarpal. *Instr Course Lect* 2010; 59: 343-56.
17. Greeven APA, Alta TDW, Scholtens REM, de Heer P, van der Linden FM. Closed reduction intermetacarpal Kirschner wire fixation in the treatment of unstable fractures of the base of the first metacarpal. *Injury* 2012; 43: 246-51. [\[CrossRef\]](#)
18. Sailer MLR, Zimmermann R, Gabl M, Ulmer H, Pechlaner S. Closed reduction transarticular Kirschner wire fixation versus open reduction internal fixation in the treatment of Bennet's fracture dislocation. *J Hand Surg* 2003; 28: 142-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Zemirline A, Lebailly F, Taleb C, Facca S, Livernaux P. Arthroscopic assisted percutaneous screw fixation of Bennett fracture. *J Hand Surg Asian Vol* 2014; 19: 281-6.
20. Meng L, Zhang Y, Lu Y. Three-dimensional finite element analysis of mini-external fixation in Bennett fracture treatment. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013; 99: 21-9. [\[CrossRef\]](#)





# Kompanse Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Nötrofil-Lenfosit Oranı, Trombosit-Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Araştırılması

Investigation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Compensated Heart Failure

Mustafa Yurtdaş<sup>1</sup> , Mahmut Özdemir<sup>2</sup> , Nesim Aladağ<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Balıkesir Sevgi Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

<sup>2</sup>Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Van, Türkiye

Cite this article as: Yurtdaş M, Özdemir M, Aladağ N. Investigation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Mean Platelet Volume in Patients with Compensated Heart Failure. JAREM 2018; 8(2): 67-71. DOI: 10.5152/jarem.2018.1632

## ÖZ

**Amaç:** İnflamasyon kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde önemli bir role sahiptir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) sistemik inflamatuvar belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada, kompanse kalp yetmezliği olan hastalarda NLO, TLO ve OTH'yi araştırmayı ve kalp yetmezliği olmayan bireyler ile karşılaştırmayı ve bu belirteçlerin birbirleriyle olan ilişkisini ve kalp yetmezliği varlığını öngördürmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40 altında kompanse kalp yetmezliği (KY) olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunu KY öyküsü olmayan ve SVEF'si %50 ve üzerinde olan 30 birey oluşturdu. Tüm bireylerin daha önceden alınan venöz kan sonuçlarından NLO, TLO ve OTH değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Nötrofil-lenfosit oranı, TLO ve OTH kalp yetmezliği grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Hasta grubunda SVEF, OTH dışında diğer tüm inflamatuvar parametreler ile zıt yönde önemli bir ilişki gösterdi (hepsi için,  $p < 0,05$ ). İnflamatuvar belirteçler, kendi aralarında aynı yönlü bir ilişki gösterdiler (hepsi için,  $p < 0,05$ ). TLO, kalp yetmezliği varlığını öngördüren tek belirteçti (tahmini risk oranı, 1,015; %95 güven aralığı, 1,001–1,028;  $p = 0,030$ ). ROC eğrisi analizi, kalp yetmezliği varlığını öngördüren TLO değerinin %83 duyarlılık ve %53 özgüllük ile 73 olduğunu gösterdi (eğri altında kalan alan: 0,76; %95 güven aralığı, 0,65–0,88;  $p < 0,001$ ).

**Sonuç:** Nötrofil-lenfosit oranı, TLO ve OTH kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak daha yüksekti ve birbirleri ile aynı doğrultuda önemli bir ilişkiydi. İlave olarak, bu belirteçlerden sadece TLO kalp yetmezliği varlığını öngördürebildi.

**Anahtar kelimeler:** Kalp yetmezliği, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, ortalama trombosit hacmi

## ABSTRACT

**Objective:** Inflammation plays an important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) are associated with inflammation; therefore, we aimed to evaluate NLR, PLR, and MPV; investigate their association with each other in patients with compensated heart failure (HF) and compare it with that in controls; and search the predictive value of those markers in detecting the presence of HF.

**Methods:** Between January 2016 and February 2017, 40 HF patients with left ventricular ejection fraction (LVEF) of  $< 40\%$  were enrolled in the study. The control group comprised 30 individuals with LVEF of  $\geq 50\%$  and no HF. The NLR, PLR, and MPV values were evaluated in all participants.

**Results:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR, and MPV were significantly higher in the HF group than those in the control group. In the patient group, there was a significant inverse correlation between LVEF and all inflammatory markers (for all,  $p < 0.05$ ), except for MPV. Inflammatory markers showed a significant positive relationship with each other (for all,  $p < 0.05$ ). Of all inflammatory markers, PLR was the only predictor of the presence of HF (OR, 1.015; 95% CI: 1.001–1.028;  $p = 0.030$ ). ROC curve analysis showed that the PLR value predicting the presence of HF was 73 with maximal sensitivity of 83% and specificity of 53% (UAC: 0.76; 95% CI: 0.65–0.88;  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Compared to those in the control group, NLR, PLR, and MPV were significantly higher and positively correlated to each other in the HF group. In addition, of those markers, only PLR could predict the presence of HF.

**Keywords:** Heart failure, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume

ORCID IDs of the authors: M.Y. 0000-0002-0516-9206; M.Ö. 0000-0002-0021-3415; N.A. 0000-0003-2346-1152.

## GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY) büyük bir halk sağlığı problemidir ve tüm dünyada 23 milyondan fazla bireyi etkilemektedir ve görülme sıklığı yaşlanmayla birlikte artmaktadır. Kalp yetmezliği tanısı konduktan sonra ortalama yaşam süresi 5 yılda %50 ve 10 yılda %10'dur. Gelişmiş modern tedavi yaklaşımlarına rağmen ölüm oranları halen yüksek seyretmektedir. Dahası, akut alevlenmeler ile kötüleşebilen kronik bir hastalık olması sebebiyle KY hastalarının uzun süreli bakıma ihtiyaçları vardır (1).

İnflamasyonun aterosklerozisin ve böylece kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (2). Kalp yetmezliğinde inflamasyonun rolü önceki birçok çalışmada gösterilmiştir. Kalp yetmezliği sendromu büyük oranda inflamatuvar ve anti-inflamatuvar güçler arasındaki denge bozukluğuna bağlıdır (3).

Son yıllarda, nötrofil ve trombosit sayılarının lenfosit sayısına oranlarının (nötrofil-lenfosit oranı, NLO; trombosit-lenfosit oranı, TLO) sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceği ve kronik inflamatuvar hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklarda prognoz ile yakından ilişkili oldukları gösterilmiştir (4-12). Bununla beraber, NLO ve TLO parametrelerinin kalp yetmezliğinin patogenezinde önemli role sahip olan C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5-11).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmekte ve yüksek OTH değerlerinin akut miyokart enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (13, 14). Ayrıca bazı sistemik inflamatuvar hastalıklarda da OTH değerlerinin yüksek olduğu ve CRP ile pozitif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (15, 16). Bilgilerimize göre sistemik inflamatuvar bir hastalık olan kalp yetmezliğinde inflamatuvar belirteçler olan NLO, TLO ve OTH parametrelerinin bir arada araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada, kompanse kalp yetmezliği olan hastalarda inflamasyon belirteçlerini (NLO, TLO ve OTH) araştırmayı ve kalp yetmezliği olmayan bireyler ile karşılaştırmayı ve bu belirteçlerin birbirleriyle olan ilişkisini ve kalp yetmezliği varlığını öngördürmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

## YÖNTEMLER

Bu çalışma geriye dönük olarak tasarlanmıştır. Ocak 2016 – Şubat 2017 tarihleri arasında kompanse kalp yetmezliği (KY) nedeniyle takip ve tedavi edilen 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kompense KY, son 1 ay içinde KY'ine bağlı nefes darlığı ve konjesyon bulguları olmaması ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %40'ın altında olması durumu olarak tanımlandı. Kontrol grubunu kardiyoloji polikliniğine gelen ve KY öyküsü olmayan ve SVEF' si %50 ve üzerinde olan 30 birey oluşturdu. Yine tüm hastaların beden kitle indeksi, kullandığı ilaçlar, diyabet ve hipertansiyon varlığı, önceden anjiyoplasti ve/veya geçirilmiş koroner baypas varlığı sorgulanarak öyküleri alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Aktif enfeksiyon durumu, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon durumu, beden kitle indeksi (BKİ) 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olanlar, ileri evre karaciğer ve böbrek hastalığı, akut ve/veya kronik akciğer hastalığı, orta-ciddi derecede kalp kapak

hastalığı olanlar, atrial fibrilasyon (AF) dışında kardiyak aritmisi olanlar, kapak replasmanı öyküsü ve son 6 ay içinde herhangi bir nedenle cerrahi operasyon, akut koroner sendrom ve/veya koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların böbrek işlev testleri, elektrolitleri ve kan sayımları için daha önceden alınan venöz kan sonuçları değerlendirildi. Hastaların cinsiyet, yaş, lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, trombosit sayısı, OTH ve hsCRP değerleri kaydedildi. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle; TLO, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi. Çalışmamız Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden etik kurul onayı almıştır ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazılmıştır. Geriye dönük (retrospektif) bir çalışma olması sebebiyle hasta onamı alınmamıştır.

## Ekokardiyografik Analiz

Tüm çalışma bireylerine deneyimli bir kardiyolog tarafından 2 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TTE) yapıldı (ClearVue 550; Philips, Andover, MA, ABD). Standart olarak Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri doğrultusunda ölçümler alındı. Parasternal uzun eksen M-mode kullanılarak SV diyastol ve sistol çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınları ölçüldü. Apikal iki boşluk görüntüleri üzerinden modifiye edilmiş Simpson yöntemi kullanılarak SVEF ve diyastol ve sistol sonu hacimleri hesaplandı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, ABD) programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, sayılar ve yüzdelere ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Veriler arasındaki ilişkiler Pearson's veya Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Kalp yetmezliği varlığı öngördürücülerini tespit etmek için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Öngördürücü değeri olan parametrenin kestirim noktasını tespit etmek için ROC eğim analizi uygulandı. P < 0,05 değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Kalp yetmezliği hastalarının ve kontrol bireylerinin demografik ve ekokardiyografik bulguları Tablo 1'de gösterildi. Her iki grup yaş, cinsiyet oranları ve beden kitle indeksi bakımından benzerdi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus ve atrial fibrilasyon ritmi görülme oranları kalp yetmezliği grubunda belirgin olarak daha fazla idi. Kontrol bireyleriyle kıyaslandığında, kalp yetmezliği olan hastalarda diyastol sonu çap ve sistol sonu çap daha büyük ve SVEF belirgin olarak daha düşüktü. İlave olarak her iki grubun kullandığı ilaçlar Tablo 2' de verilmiştir. Tablo 3 her iki grubun laboratuvar verilerini göstermektedir. Serum kreatinin değeri ve beyaz küre sayısı guruplarda benzer iken, NLO, TLO, OTH ve hsCRP kalp yetmezliği grubunda belirgin olarak daha yüksekti. Hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde SVEF, OTH dışında diğer tüm inflamatuvar parametreler ile zıt yönde önemli bir ilişki gösterdi (Tablo 4). Dahası, yeni inflamatuvar belirteçler, kendi aralarında ve hsCRP ile aynı yönlü bir ilişki gösterdiler (Tab-



**Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve ekokardiyografik bulguları**

Değişkenler	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
<b>Demografik bulgular</b>			
Yaş (yıl)	69±12	66±7	0,238
Kadın cinsiyet, n (%)	21 (53)	18 (60)	0,532
Hipertansiyon, n (%)	24 (60)	7 (23)	0,002
Diyabetes mellitus, n (%)	12 (30)	3 (10)	0,016
Hiperlipidemi, n (%)	16 (40)	4 (13)	0,015
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±2,3	27,0±1,6	0,122
Atrial fibrilasyon ritmi, n (%)	17 (43)	2 (7)	0,001
PKG öyküsü, n (%)	27 (68)	0	<0,001
Koroner bypass öyküsü, n (%)	9 (23)	0	0,005
İskemik olmayan KY, n (%)	5 (20)	0	0,044
<b>Ekokardiyografik bulgular</b>			
Diyastol sonu çap, cm	62±7	45±4	<0,001
Sistol sonu çap, cm	43±5	30±3	<0,001
Ejeksiyon fraksiyonu, (%)	33±5	63±6	<0,001

KY: kalp yetmezliği; PKG: perkütan koroner girişim

**Tablo 2. Her iki grupta kullanılan ilaçlar**

Değişkenler	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
Diüretikler, n (%)	30	0	<0,001
Beta-blokerler, n (%)	28	10	0,002
Kalsiyum kanal blokerleri, n (%)	9	4	0,329
ACEİ – ARB (± tiyazidler), n (%)	35	24	0,006
Nitratlar, n (%)	6	0	0,027
Diğoksin, n (%)	11	0	0,002
Asetilsalisilik asit, n (%)	25	5	<0,001
Klopidogrel, n (%)	15	1	<0,001
Oral antikoagulanlar, n (%)	17	1	<0,001

lo 4). Açıklanan bu ilişkiler kontrol grubunda gözlenmedi. Çok değişkenli regresyon analizi, kalp yetmezliği varlığını öngördüren parametrelerin hipertansiyon, atrial fibrilasyon ve inflamatuvar belirteçlerden sadece TLO olduğunu gösterdi (tahmini risk oranı, 1,015; %95 güven aralığı: 1,001 – 1,028; p=0,030) (Tablo 5). Yapılan ROC eğrisi analizinde ise kalp yetmezliği varlığını öngördüren TLO değerinin %83 duyarlılık ve %53 özgüllük ile 73 olduğu gözlemlendi (eğri altında kalan alan: 0,76; %95 güven aralığı: 0,65 – 0,88; p<0,001) (Şekil 1).

**Tablo 3. Her iki grubun laboratuvar bulguları**

Değişkenler	Hasta grubu (n=40)	Kontrol grubu (n=30)	p
Kreatinin, (mg/dL)	0,92±0,20	0,88±0,11	0,511
hsCRP, (mg/L)	3,5±2,2	2,4±1,9	0,032
Lökosit sayısı, (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,4±1,4	7,2±1,3	0,705
Nötrofil sayısı, (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4,6±1,2	4,0±1,1	0,034
Lenfosit sayısı, (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1,8±0,8	2,4±1,8	0,005
Trombosit sayısı, (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	253±90	178±61	<0,001
NLO	3,2±1,4	2,4±1,8	0,042
TLO	179±125	101±82	0,004
Ortalama trombosit hacmi, (fl)	8,9±2,4	7,7±1,4	0,011

hsCRP: yüksek duyarlılık C-reaktif protein; NLO: nötrofil-lenfosit oranı; TLO: trombosit-lenfosit oranı

**Tablo 4. İnflamatuvar belirteçlerin birbirleri arasında ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) arasındaki korelasyon analizleri**

Değişkenler	NLO	TLO	OTH	hsCRP	SVEF
NLO	-	p< 0,001	p=0,038	p< 0,001	p=0,004
		r=0,751	r=0,329	r=0,543	r=-0,451
TLO	p< 0,001	-	p=0,001	p=0,011	p=0,036
	r=0,751		r=0,487	r=0,400	r=-0,400
OTH	p=0,038	p=0,001	-	p< 0,001	p=0,065
	r=0,329	r=0,487		r=0,801	
hsCRP	p< 0,001	p=0,011	p< 0,001	-	p=0,032
	r=0,543	r=0,400	r=0,801		r=-0,381

hsCRP: yüksek duyarlılık C-reaktif protein; NLO: nötrofil-lenfosit oranı; TLO: trombosit-lenfosit oranı

## TARTIŞMA

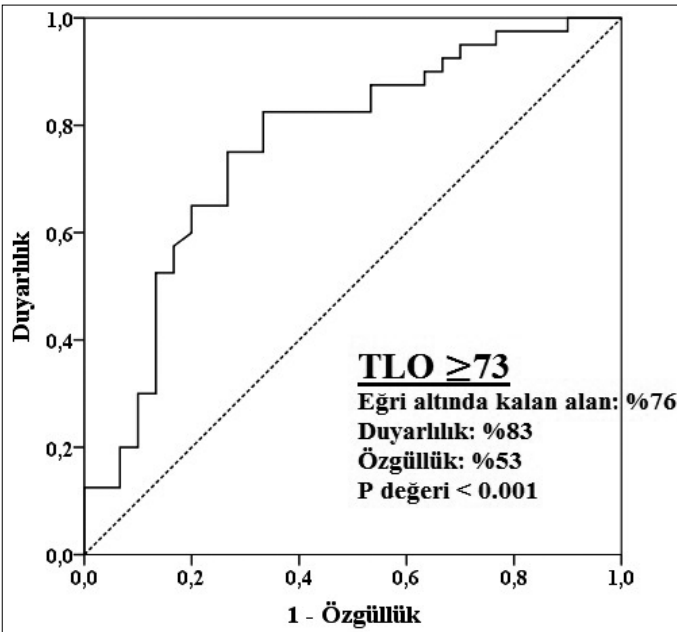
Çalışmamızın bulguları, kontrollerle karşılaştırıldığında kalp yetmezliği hastalarının daha yüksek NLO, TLO ve OTH değerlerine sahip olduğunu ve bu inflamatuvar belirteçlerin birbirleriyle ve hsCRP ile aynı yönde bir uyumluluk içinde olduğunu gösterdi. Bu inflamatuvar belirteçlerinden sadece TLO kalp yetmezliği varlığını öngördürebildi.

Kronik kalp yetmezliği süreğen ve inflamatuvar bir hastalıktır. Kan- da artmış inflamatuvar belirteç düzeyleri birçok süreğen hastalıkta olduğu gibi kalp yetmezliğinde de kötü sonlanımla ilişkilidir. Artmış bir inflamatuvar uyarı TNF-alfa, IL-6 ve CRP gibi birçok inflamatuvar sitokinin salgılanmasına neden olur. Bu inflamatuvar sitokinler miyokart üzerinde zararlı etkiler göstererek azalmış sol ventrikül fonksiyonuna ve böylece kalp yetmezliğine yol açarlar (2, 3). Bey- az kan hücreleri ve onun alt grupları, kardiyovasküler hastalıklarda önemli inflamatuvar belirteçlerdir. Yüksek nötrofil düzeyleri artmış

**Tablo 5. Kalp yetmezliği varlığının ön gördürücülerini tespit etmek için çok değişkenli analiz sonuçları**

Değişkenler	Çok değişkenli analiz		
	Tahmini risk oranı	%95 Güven aralığı	P
Hipertansiyon	4,985	(1,331 – 18,673)	0,017
Hiperlipidemi	2,480	(0,348 – 17,674)	0,365
Diyabetes mellitus	3,906	(0,342 – 44,662)	0,125
Atrial fibrilasyon	7,075	(1,147 – 43,620)	0,035
hsCRP	0,985	(0,704 – 1,377)	0,911
NLO	0,644	(0,317 – 1,309)	0,224
TLO	1,015	(1,001 – 1,028)	0,030
OTH	1,079	(0,692 – 1,681)	0,738

hsCRP: yüksek duyarlıklı C-reaktif protein; NLO: nötrofil-lenfosit oranı; OTH: ortalama trombosit hacmi; TLO: trombosit-lenfosit oranı

**Şekil 1.** Kalp yetmezliği varlığını öngördüren TLO (trombosit lenfosit oranı)' nun ROC eğim analizi

inflamatuvar yanıtı gösterirken, düşük lenfosit sayısı genel sağlık durumunun kötü ve fizyolojik stresin yüksek olduğunu gösterir. Hem düşük lenfosit sayısı ve hem yüksek nötrofil sayısı kalp yetmezliği hastalarında azalmış yaşam süresini öngördürmesi bakımından önemli risk faktörüdürler (4, 7). Dahası, bir çalışmada akut dekompanse kalp yetmezliği olan bireylerde yüksek NLO değerleri yüksek ölüm oranları ile ilişkili bulundu ve NLO'nun ölümü öngördürmedeki değeri nötrofil sayısı, total beyaz küre sayısı ve kısmen düşük lenfosit sayısının öngördürmesinden daha üstün bulundu (7). Bu nedenle NLO'nun kalp yetmezliğinde önemli bir prognostik değeri vardır. Diğer taraftan, yüksek trombosit ve düşük lenfosit sayısının kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (8, 11, 12). Biz de çalışmamızda,

kontrollerle karşılaştırıldığında kalp yetmezliği olan bireylerin daha yüksek NLO ve TLO değerlerine sahip olduğunu ve en önemlisi de bu parametrelerin inflamasyonun ilk örneği olarak kabul edilen hsCRP ile yakın ilişkide olduğunu gözlemledik. Yaptığımız çok değişkenli regresyon analizinde, NLO ve OTH'nin kalp yetmezliği varlığını öngördürmedeki değerlerinin yeterli istatistiki öneme ulaşmazsa da TLO'nun kalp yetmezliği varlığını öngördürmedeki değeri istatistiksel olarak anlamlı idi. Yine biz çalışmamızda SVEF'nin, NLO ve TLO ile zıt yönlü bir ilişkiye sahip olduğunu ve OTH ile herhangi bir ilişkiye sahip olmadığını tespit ettik. Bulgularımızı destekler nitelikte olan bir çalışmada, Durmus ve ark. (4) dekompanse kalp yetmezliği olan hastaların kontrollere göre daha yüksek NLO ve TLO değerlerine sahip olduğunu ve kalp yetmezliği varlığını öngördürmede önemli inflamatuvar belirteçler olduğunu ve yüksek NLO'nun ortalama 12 aylık takip sonrası ölümün bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu belirttiler. İlave olarak onların çalışmasında SVEF'nin NLO ile zıt yönlü bir ilişkisi varken, TLO ile herhangi bir ilişkisi yoktu. Bu çalışmanın en önemli dezavantajı klinikte temel inflamatuvar belirteç olarak kabul edilen CRP'nin çalışılmamış olmasıdır. Biz çalışmamızda hsCRP ve yeni bir inflamatuvar belirteç olan OTH'yi de çalıştık. Çalışmamızda gözlediğimiz sonuçların kısmi farklılığı, hasta sayısının az olması ve kalp yetmezliği hastalarının gerek klinik gerek ekokardiyografik olarak farklı özellikler göstermesi ve çalışma tasarımının farklı olması ile açıklanabilir. Bulgularımızın aksi yönünde Kaya ve ark. (14) yapmış olduğu bir çalışmada, kompanse kalp yetmezliği olan hastalarda OTH, kalp yetmezliği-nedenli yatışların bağımsız ön gördürücüsü olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların önemli bir kısmında kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı (KTAH, %32 oranında) ve sağ kalp yetmezliği bulguları (%55 oranında) vardı. Yüksek-dereceli inflamatuvar hastalıklarda OTH düzeyleri daha düşük iken düşük-dereceli inflamatuvar hastalıklarda ise OTH düzeyleri daha yüksek gözlenir. KTAH yüksek dereceli bir inflamatuvar hastalık olarak kabul edildiği için OTH'nin daha düşük olması beklenir. Oysa bu çalışmada OTH belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ve bunun da en muhtemel nedenlerinden biri hem sağ hem sol kalp yetmezliğidir. Bizim çalışmamızdaki hastalar, KTAH ve sağ kalp yetmezliği bulguları olmayan kronik kompanse kalp yetmezliği ile uyumlu bulgulara sahipti. Her ne kadar çalışmamızda OTH, kalp yetmezliği varlığını öngördürmede başarısız kalsa da, kontrol bireylere göre kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak daha yüksekti ve NLO, TLO ve hsCRP ile aynı yönlü bir ilişkiydi. Bu durum OTH'nin kronik düşük dereceli inflamasyon özelliğine sahip kompanse kalp yetmezliği patogeneğinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürmektedir.

Tüm inflamatuvar belirteçler içinden sadece TLO'nun kalp yetmezliği varlığını öngördürmede istatistiksel bir öneme sahip olması iki durum ile açıklanabilir. Birincisi, çalışmaya alınan kalp yetmezliği hastalarının büyük bir çoğunluğu altta yatan koroner arter hastalığına sahipti. Bazı çalışmalarda TLO'nun NLO'dan daha üstün prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Oyumlulu ve ark. (12) yapmış oldukları bir çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda hastane içi ölümü öngördürmede TLO'nun NLO'dan üstün olduğu ve TLO'nun SVEF ile zıt yönde bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir. İkincisi, hastalarımızın önemli bir kısmında (%43'ünde) atrial fibrilasyon vardı. Atrial fibrilasyonlu hastaların olmayanlara göre daha fazla atrial inflamatuvar yamaya, fibrozise

ve miyozit nekrozuna sahip olduğu gösterilmiştir (17). Atrial fibrilasyon, trombosit aktivitesini artırır kan akışkanlığını azaltarak inflamasyonu arttırabilir (11). Yüksek TLO'nun artmış fibrinojen ile ilişkili olduğu bilinmektedir ki bu durum kan akışkanlığında ve doku oksijenlenmesinde azalmaya sebep olabilir (11). Tüm bu veriler atrial fibrilasyonunun neden yüksek TLO ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

## SONUÇ

Ucuz ve kolayca ulaşılabilen yeni inflamatuvar belirteçler olan NLO, TLO ve OTH kalp yetmezliği olan hastalarda belirgin olarak daha yüksekti ve birbirleri ile aynı doğrultuda önemli bir ilişkiydi. İlave olarak, bu belirteçlerden sadece TLO kalp yetmezliği varlığını öngördürebildi.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalardan onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – M.Y., M.Ö., N.A.; Tasarım – M.Y., M.Ö., N.A.; Denetleme – M.Y., M.Ö., N.A.; Kaynaklar – M.Y., M.Ö.; Malzemeler – M.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – M.Y., M.Ö.; Analiz ve/veya Yorum – M.Y., M.Ö., N.A.; Literatür Taraması – M.Y., M.Ö., N.A.; Yazıyı Yazan – M.Y., M.Ö.; Eleştirel İnceleme – M.Y., M.Ö., N.A.; Diğer – M.Y., M.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Van Region Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – M.Y., M.Ö., N.A.; Design – M.Y., M.Ö., N.A.; Supervision – M.Y., M.Ö., N.A.; Resources – M.Y., M.Ö.; Materials – M.Y.; Data Collection and/or Processing – M.Y., M.Ö.; Analysis and/or Interpretation – M.Y., M.Ö., N.A.; Literature Search – M.Y., M.Ö., N.A.; Writing Manuscript – M.Y., M.Ö.; Critical Review – M.Y., M.Ö., N.A.; Other – M.Y., M.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Véronique LR. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* 2013; 113: 646-59. [CrossRef]

2. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egypt Heart J* 2014; 67: 89-97. [CrossRef]
3. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, Zaromitidou M, Papavassiliou AG, Stefanadis C. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 30-40.
4. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol* 2015; 105: 606-13. [CrossRef]
5. Yurtdaş M, Yaylali YT, Kaya Y, Ozdemir M, Ozkan I, Aladağ N. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio May Predict Subclinical Atherosclerosis in Patients with Psoriasis. *Echocardiography* 2014; 31: 1095-104. [CrossRef]
6. Yurtdaş M, Yaylali YT, Aladağ N, Özdemir M, Ceylan Y, Gençaslan M, et al. Heart rate recovery after exercise and its relation with neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with cardiac syndrome X. *Coron Artery Dis.* 2014; 25: 485-92. [CrossRef]
7. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 433-8. [CrossRef]
8. Yıldız A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The utility of the platelet-lymphocyte ratio for predicting no reflow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 223-8. [CrossRef]
9. Turkmen K, Güney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end stage renal disease patients. *Renal Failure* 2012; 34: 2: 155-9. [CrossRef]
10. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2013; 17: 391-6. [CrossRef]
11. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One* 2013; 8: e67688. [CrossRef]
12. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 277-83. [CrossRef]
13. Liu X, Wang S, Yuan L, Chen F, Zhang L, Ye X, et al. Increased mean platelet volume is associated with higher in-hospital mortality rate in patients with acute myocardial infarction. *Clin Lab* 2017; 63: 163-7. [CrossRef]
14. Kaya H, Yıldırım MK, Kurt R, Beton O, Yılmaz MB. Mean platelet volume as a predictor of heart failure-related hospitalizations in stable heart failure outpatients with sinus rhythm. *Acta Cardiol Sin* 2017; 33: 292-300.
15. Yurtdaş M, Kaya Y, Özkan İ. Psoriasisli hastalarda kalp hızı toparlanması ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *MN Cardiology* 2012; 19: 177-81.
16. Akyol S, Çörtük M, Baykan AO, Kiraz K, Börekçi A, Şeker T, et al. Mean platelet volume is associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics* 2015; 70: 481-5. [CrossRef]
17. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 1180-4. [CrossRef]



# Procalcitonin-Guided Antibiotic Treatment in Lower Respiratory Tract Infections

## Prokalsitonin Rehberliğinde Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Antibiyotik Tedavisi

Merih Kalamanoğlu Balcı<sup>1</sup>, Baran Balcan<sup>2</sup>, Şehnaz Olgun Yıldızeli<sup>2</sup>, Berrin Ceyhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, İstanbul Yeni Yüzyıl University, School of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pulmonary Medicine, Marmara University, School of Medicine, İstanbul, Turkey

**Cite this article as:** Kalamanoğlu Balcı M, Balcan B, Olgun Yıldızeli Ş, Ceyhan B. Procalcitonin-Guided Antibiotic Treatment in Lower Respiratory Tract Infections. *JAREM* 2018; 8(2): 72-8. DOI: 10.5152/jarem.2018.1692

### ABSTRACT

**Objective:** Procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and leukocyte count are important host response biomarkers to determine the presence of infection. The aim of the present study was to evaluate the usefulness of PCT with other markers in lower respiratory tract infections.

**Methods:** A total of 78 patients with community-acquired pneumonia (CAP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, and healthy controls were evaluated. Baseline serum levels of PCT and CRP and leukocyte counts were assessed and repeated on day 7 of antibiotic treatment.

**Results:** Procalcitonin levels and absolute neutrophil counts (ANCs) were higher in the CAP and COPD groups than in the control group. In the CAP and COPD exacerbation groups, the leukocyte count, ANC, and CRP and PCT levels decreased on day 7 of the treatment ( $p < 0.001$ ). In the CAP group, the baseline PCT levels were correlated with leukocyte counts ( $r = 0.495$ ,  $p < 0.005$ ), ANCs ( $r = 0.426$ ,  $p < 0.019$ ), and CRP levels ( $r = 0.515$ ,  $p < 0.004$ ). In receiver operating characteristic curve analysis, PCT threshold  $> 0.12$  ng/mL had a sensitivity of 70.4% and specificity of 68.7%, and CRP threshold  $> 22.9$  mg/L had a sensitivity of 85.2% and specificity of 75.0%.

**Conclusion:** Procalcitonin is a useful marker to determine the initiation of antibiotic therapy and can also be used to cease the treatment.

**Keywords:** Procalcitonin, C-reactive protein, lower respiratory tract infection

### ÖZ

**Amaç:** Prokalsitonin (PCT), C-reaktif protein (CRP) ve lökosit sayısı gibi enfeksiyon durumunda serumda artış gösteren önemli bir biyo-belirteçtir. Ancak alt solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında PCT'nin değeri tam bilinmemektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında antibiyotik başlama ve sonlandırma konusunda PCT ve diğer biyo-belirteçlerin yerini irdelemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Yetmiş sekiz hasta (30 pnömoni, 24 kronik obstrüktif akciğer hastalığı [KOAH] alevlenme, 24 sağlıklı kontrol) değerlendirildi. Demografik ve klinik özellikler, laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Bazal PCT, lökosit, CRP sonuçlarına bakıldı ve bu sonuçlar tedavinin 7. gününde tekrarlandı.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla kıyaslandığında nötrofil sayısı, lökosit sayısı ve PCT değeri daha yüksek bulunmuştur. Pnömoni ve KOAH alevlenme grubunda 7. günün sonunda lökosit sayısı, CRP ve PCT değerinde anlamlı ölçüde düşme olduğu gözlemlendi ( $p < 0,001$ ). Pnömoni grubunda PCT ile lökosit sayısının ( $r = 0,495$ ,  $p < 0,005$ ), nötrofil sayısının ( $r = 0,426$ ,  $p < 0,019$ ), ve CRP düzeyinin ( $r = 0,515$ ,  $p < 0,004$ ) korelasyon içinde olduğu gözlemlenmiştir. ROC eğrisi analizleri yapıldığında PCT için eşik değer  $0,12$  ng/mL (AUC: 0,742, %95 CI, 0,620-0,863), CRP için eşik değer  $22,9$  mg/L (AUC: 0,867, %95 CI, 0,777-0,956) olarak tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek adına PCT antibiyotik başlanması ve kesilmesi konusunda anlamlı bir biyo-belirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Prokalsitonin, C-reaktif protein, alt solunum yolu enfeksiyonu

### INTRODUCTION

Lower respiratory tract infections (LRTIs) include a broad array of diseases, including community-acquired pneumonia (CAP), ventilator-associated pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, and tuberculosis (1). Pneumonia is the leading cause of hospitalization worldwide (1, 2). CAP mortality ranges between 1% and 48% in European countries (2). Identifying the gold standard technique for the differential diag-

nosis of LRTI is often problematic, and the causative organisms can be detected in only 10%-20% of patients with respiratory infections (3, 4). The leading cause of antibiotic prescription is pneumonia, and the unnecessary use of antibiotics may contribute to increased bacterial resistance (5, 6).

The assessment of the severity and prognosis of LRTI can be easier with the help of biomarkers. There are some validated scores such as pneumonia severity index and CURB 65 (confusion, ure-

mia, respiratory rate, blood pressure, and age:  $\geq 65$  years) that have direct impacts on the severity of disease (6, 7). The use of these scores can be helpful in noticing the severity of disease. (8). In recent years, the importance of the use of blood markers such as procalcitonin (PCT) in combination with these scores has been defined (9). PCT, a protein comprising 116 amino acids, is the pro-peptide of the hormone, calcitonin (CT) (10). The release of PCT in inflammation has been directly induced by microbial toxins such as endotoxin, or indirectly induced via a humoral or cell-mediated host response, e.g., interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , and IL-6 (11, 12). An increased level of PCT is related to respiratory tract infections, particularly to pneumonia (13). Moreover, an increased level of PCT is related to the severity of bacterial infection (14). Although PCT levels were highest in typical bacterial infection, the levels did not predict the microbiological response (15).

Infective and non-infective reasons can cause acute exacerbations of COPD. Bacterial infections are the most common causes of exacerbations; however, antibiotics have been used without differentiating infective or non-infective exacerbation (16). The decision of antibiotic use in acute exacerbations of COPD is significant to avoid bacterial resistance (17). PCT has been used as an important biomarker in the detection of acute exacerbations of COPD (18).

C-reactive protein (CRP), an acute phase reactant, has been used for the diagnosis of various infectious and inflammatory diseases (19). CRP measurement is inexpensive and widely available. Reportedly, CRP levels are higher in patients with CAP than in healthy controls (20).

In the present study, we aimed to evaluate the serum level of PCT in LRTIs and to correlate PCT with other biomarkers such as CRP and white blood cell (WBC) count. Moreover, we aimed to prove that the serum level of PCT is a useful biomarker in the differential diagnosis of LRTIs and to assess the response to treatment to help clinicians.

## METHODS

### Subjects

A total of 78 patients were included in the present study and were categorized into three groups: 30 patients with CAP, 24 patients with COPD exacerbation, and 24 controls. This was a prospective, observational diagnostic accuracy study. The study was approved by the Marmara University Ethics Committee (Approval number: B.30.2.MAR.0.01 00.02/AEK-273). Written informed consent was obtained from all subjects. The patients were categorized based on the American Thoracic Society criteria as CAP and COPD acute exacerbation. The patients with sepsis, cancer, or aspiration pneumonia; who were pregnant; or  $<18$  years or  $>85$  years were excluded.

### Study Design

At entry to the study, demographic and clinical data were recorded. In addition to physical examination and chest radiography, laboratory tests were performed, including blood cell counts and the measurement of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum CRP, and PCT, and the routine assessment of blood chemistry. Microbiological tests were performed on

sputum and blood cultures. The patients with CAP or COPD exacerbation were re-evaluated on day 7. Blood samples for the analysis of PCT levels were centrifuged, and serum was stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ .

PCT levels were measured using the quantitative Kryptor PCT test kit (Brahms, Hennigsdorf, Germany). This assay has the advantage of using time-resolved amplified cryptate emission technology and is based on polyclonal anti-CT and monoclonal anti-

**Table 1. Demographic characteristics of the patients with lower respiratory tract infections**

Groups	Patients (n)	Age (mean $\pm$ )	Female/male
CAP	30	56 $\pm$ 16	9/21
COPD exacerbations	24	64 $\pm$ 7	13/11
Controls	24	64 $\pm$ 8	13/11
Total	78		

CAP: community acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

**Table 2. Demographic characteristics of the patients with lower respiratory tract infections**

	Infectious patients		Control	p
	CAP (mean $\pm$ )	COPD exacerbation (mean $\pm$ )		
WBC ( $\times 10^9/\text{L}$ )	15.3 $\pm$ 6.43	9.73 $\pm$ 2.44	6.75 $\pm$ 2.11	$<0.001$
ANC ( $\times 10^9/\text{L}$ )	12.12 $\pm$ 6.35	7.3 $\pm$ 1.97	3.2 $\pm$ 1.73	$<0.001$
CRP (mg/L)	149 $\pm$ 117	19.5 $\pm$ 26.3	3 $\pm$ 1.16	$<0.001$
PCT (ng/mL)	4.26 $\pm$ 11.97	0.206 $\pm$ 0.397	0.042 $\pm$ 2.12	$<0.001$

ANC: absolute neutrophil count; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; PCT: pro-calcitonin; WBC: white blood cell

**Table 3. Baseline serum CRP and pro-calcitonin concentrations, absolute neutrophil and white blood cell counts in patients with community acquired pneumonia (CAP) or exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)**

Groups	Patients (n)	Age (mean $\pm$ )	Female/male
WBC ( $\times 10^9/\text{L}$ )	15.3 $\pm$ 6.43	9.73 $\pm$ 2.44	$<0.001$
ANC ( $\times 10^9/\text{L}$ )	12.12 $\pm$ 6.35	7.3 $\pm$ 1.97	$<0.001$
CRP (mg/L)	149 $\pm$ 117	19.5 $\pm$ 26.3	$<0.001$
PCT (ng/mL)	4.26 $\pm$ 11.97	0.206 $\pm$ 0.397	$<0.003$

ANC: absolute neutrophil count; CAP: community acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein, PCT: pro-calcitonin WBC: white blood cell



catacalcin antibodies that bind CT and its precursor molecules. This is a functional test with a sensitivity of 0.06 µg/L (14). The time required for the test is 19 min, and the results are routinely obtained after 1 h using 20-50 µL of serum. A turbidimetric method (BN ProSpec System, Dade BEHRING) was used to measure serum CRP levels.

**Table 4. Absolute neutrophil and leukocyte counts, and serum CRP and pro-calcitonin concentrations in patients with community acquired pneumonia (CAP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at baseline and in 7<sup>th</sup> day of treatment**

		Baseline	Day 7	p
CAP	PCT (ng/mL)	4.26±11.97	0.256±0.056	<0.001
	CRP (mg/L)	149±117	23.08±31.31	<0.001
	WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	15.3±6.43	7.68±2.24	<0.001
	ANC (x10 <sup>9</sup> /L)	12.12±6.35	5.0±2.23	<0.001
COPD	PCT (ng/ml)	0.206±0.397	0.074±0.05	<0.01
	CRP (mg/L)	19.5±26.3	7.43±8.75	<0.001
	WBC (x10 <sup>9</sup> /L)	9.73±2.44	7.83±2.15	<0.001
	ANC (x 10 <sup>9</sup> /L)	7.3±1.97	5.26±1.89	<0.001

ANC: absolute neutrophil count; CAP: community acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; PCT: pro-calcitonin; WBC: white blood cell count

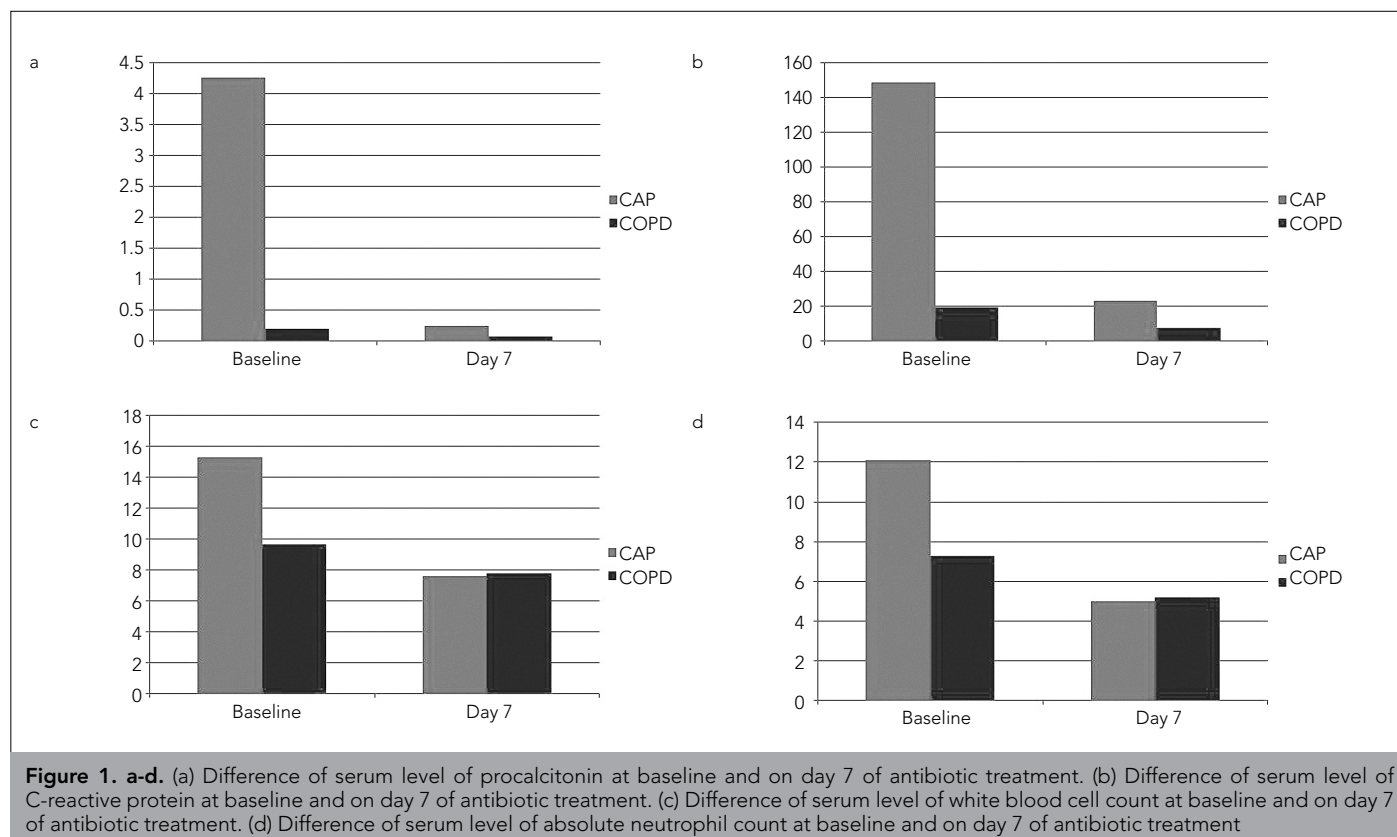
### Statistical Analysis

Descriptive results are presented as mean±SD. The comparisons of the mean values among the groups and among different days for each group were performed by the analysis of variance (ANO-

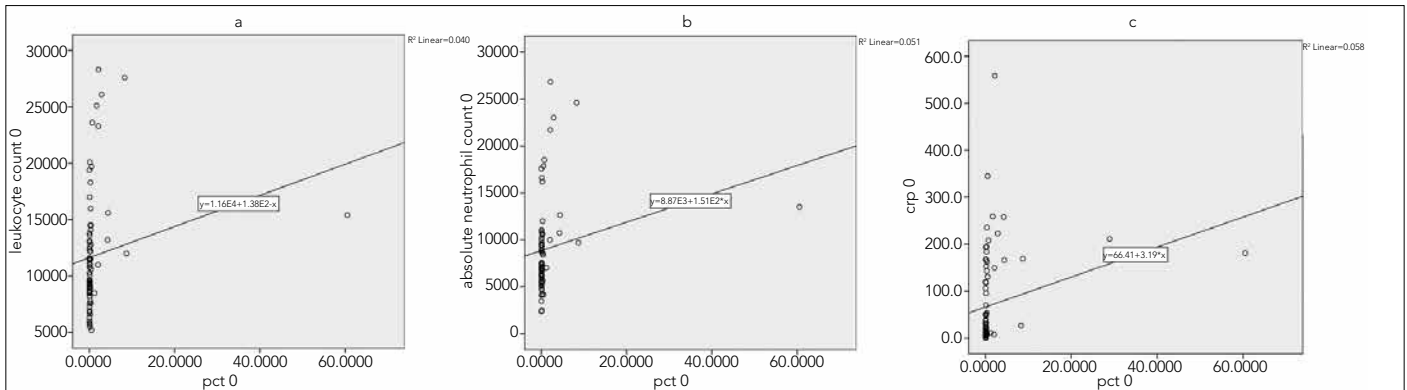
**Table 5. Correlation of pro-calcitonin with other biomarkers elevated in serum during infection**

		PCT (ng/mL)	
		r	p
CAP	WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)	r	0.495
		p	<0.001
	ANC (x 10 <sup>9</sup> /L)	r	0.426
		p	<0.01
CRP (mg/L)	r	0.515	
	p	<0.001	
COPD	WBC (x 10 <sup>9</sup> /L)	r	0.456
		p	<0.01
	ANC (x 10 <sup>9</sup> /L)	r	0.414
		p	<0.05
CRP (mg/L)	r	0.424	
	p	<0.05	

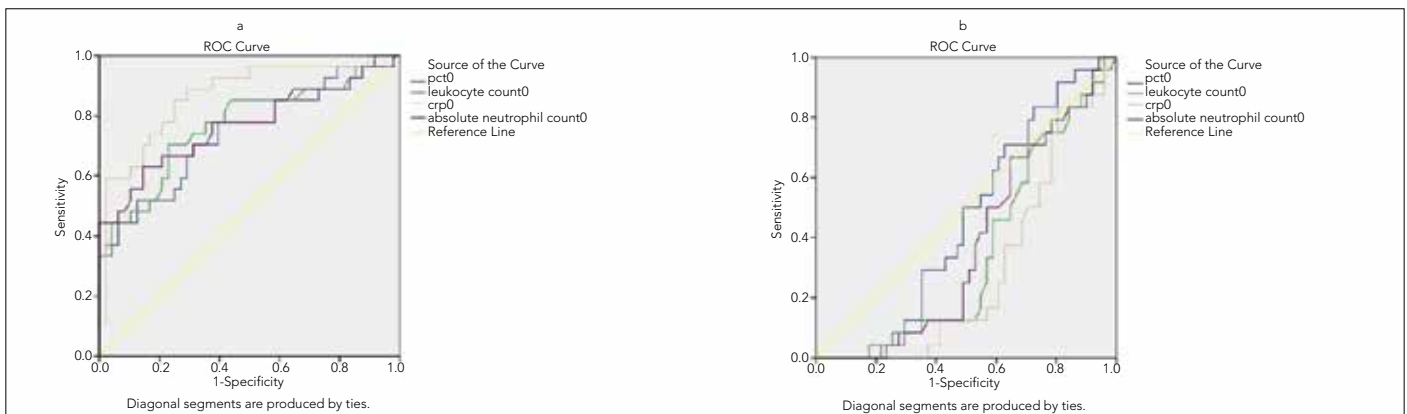
ANC: absolute neutrophil count; CAP: community acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; PCT: pro-calcitonin; WBC: white blood cell count



**Figure 1. a-d.** (a) Difference of serum level of procalcitonin at baseline and on day 7 of antibiotic treatment. (b) Difference of serum level of C-reactive protein at baseline and on day 7 of antibiotic treatment. (c) Difference of serum level of white blood cell count at baseline and on day 7 of antibiotic treatment. (d) Difference of serum level of absolute neutrophil count at baseline and on day 7 of antibiotic treatment



**Figure 2. a-c.** (a) Correlation analysis between procalcitonin and white blood cell count. (b) Correlation analysis between procalcitonin and absolute neutrophil count. (c) Correlation analysis between procalcitonin and C-reactive protein



**Figure 3. a, b.** (a) ROC curve analysis of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count, and absolute neutrophil count in patients with CAP. (b) ROC curve analysis of procalcitonin, C-reactive protein, white blood cell count, and absolute neutrophil count in patients with COPD

VA) followed by Tukey's test. For the comparisons of the groups, ANOVA test was used. The associations between parameters were evaluated using Pearson's correlation coefficient. A p-value of  $<0.05$  was considered as statistically significant. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the cut-off value of PCT for the diagnosis of CAP. The data were analyzed by the Statistical Packages for Social Sciences version 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA).

## RESULTS

We studied 78 patients: 30 patients with CAP, 24 patients with COPD exacerbation, and 24 control subjects.

Table 1 shows the baseline characteristics of the study population. All patients with COPD exacerbation or CAP received empirical antibiotic therapy. Two sputum cultures from the CAP group were positive for *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. One patient with CAP died, and the baseline serum PCT concentration of this patient was 0.51 ng/mL.

At baseline, the PCT and CRP levels, apart from leukocyte and absolute neutrophil counts (ANCs), were significantly higher in the infective (CAP and COPD exacerbation) patients than in healthy individuals (Table 2). In the infected patients (CAP/COPD exacerbations), all evaluated inflammatory markers (PCT, CRP, ESR, WBC, and ANC) were higher in the CAP group than in the COPD exacerbation group (Table 3).

The evaluated parameter values at the baseline and on day 7 of the treatment are summarized in Table 4 and Figure 1. The CRP and PCT levels, leukocyte counts, and ANCs were significantly lower after seven days of the antibiotic treatment than those at baseline for the CAP and COPD exacerbation groups.

For both groups combined, the baseline PCT levels were significantly positively correlated with leukocyte counts, ANCs, and CRP levels (Figure 2). Table 5 summarizes the correlation analysis of PCT with the evaluated biomarkers for the patients with CAP and COPD. In CAP and COPD exacerbation groups, there was a positive and linear relationship between PCT and CRP, ANC, and WBC.

The ROC curve was identified to determine the optimum values of the evaluated blood markers. PCT threshold  $>0.12$  ng/mL had a sensitivity of 70.4% and specificity of 68.7% (area under the curve (AUC): 0.742, 95% CI: 0.620-0.863), CRP threshold  $>22.9$  mg/L had a sensitivity of 85.2% and specificity of 75.0% (AUC: 0.867, 95% CI: 0.777-0.956), WBC threshold  $11.45 (\times 10^9/L)$  had a sensitivity of 70.4% and specificity of 77.4% (AUC: 0.767, 95% CI: 0.647-0.887), and ANC threshold  $7.98 (\times 10^9/L)$  had a sensitivity of 70.1% and specificity of 67.8% (AUC: 0.757, 95% CI: 0.613-0.851) while identifying the patients with pneumonia (Figure 3a). Moreover, the same calculations and ROC curve analysis were performed to determine the threshold value in



COPD exacerbations; however, only the sensitivity and specificity of PCT were slightly >50%, and they were <50% for the others (Figure 3b).

## DISCUSSION

In the present study, we observed that the baseline PCT levels at diagnosis were higher in the patients with LRTIs than in healthy individuals. At admission to a hospital, it is possible to distinguish the infective patients from non-infective ones when suspected with LRTIs. The PCT levels were higher in patients with CAP than in patients with COPD. On day 7 of the antibiotic treatment, we observed that there was a statistically significant decrease in the levels of PCT and other biomarkers. There was a positive and linear correlation between PCT and CRP, WBC, and ANC in the patients with CAP and COPD. Using ROC curve analysis, it was possible to calculate the cut-off values of the patients with CAP for PCT, CRP, WBC, and ANC.

In our study, we observed that PCT and other inflammatory marker levels were higher in the patients with LRTI than in non-infectious cases. Previously, WBC count and CRP were routinely used in the diagnosis and follow-up of infections. However, PCT has not been routinely used in clinical practice. As observed in our study and defined in current studies, PCT can be safely used in the diagnosis of bacterial infections that cannot be defined in culture (21-23). Previously, it has been reported that PCT can differentiate bacterial infections from viral ones; therefore, its use can prevent the unnecessary uses of antibiotics by evaluating the serum PCT levels in patients with lower respiratory infection (24).

The elevated levels of PCT are related with the existence and severity of bacterial infection; therefore, high PCT alerts clinicians to immediately initiate antibiotic treatment (25, 26). Moreover, during the discrimination of bacterial infections, it is more useful than CRP because CRP can be elevated in any inflammatory process, but PCT is more specific to bacterial infections (27).

In our study, the baseline PCT levels were significantly higher in the CAP group than in COPD exacerbation group. Viral agents are responsible for 75% of respiratory tract infections. In addition, in COPD exacerbations, viruses may be responsible for infection as much as bacteria; however, CAP is most commonly caused due to bacterial infections. Therefore, a higher level of PCT in CAP than that in COPD exacerbation is an expected result.

In our study, we observed a significant decrease at the end of day 7 of the antibiotic treatment in the CAP and COPD groups. The serum level of PCT guidance has an advantage over the standard therapy of LRTIs in the decision to immediately initiate antibiotic therapy (18, 28). Prkno et al. (9) calculated that the median length of antibiotic therapy is six days in the PCT-guided group and eight days in the non-PCT-guided group. With the evaluation of the serum level of PCT, the decision to discontinue antibiotic therapy will be easier, and the unnecessary use of antibiotics can be avoided (9, 29, 30). With the use of such biomarkers, clinicians have an advantage to avoid the prolonged course of broad-spectrum antibiotics resulting in antibiotic resistance (31). An in-

creased antimicrobial resistance is associated with an increased mortality and longer periods of hospitalizations (32). Moreover, the cessation of antibiotic treatment according to serum PCT levels has benefits on the long-term follow-up period; there is a significant decrease in re-hospitalization and exacerbation rates (18, 33).

With ROC curve analysis, we tried to calculate a cut-off value for the determination of infection in the patients suspected with CAP and COPD. In the CAP group, the patients who had PCT of >0.12 ng/mL and CRP of >22.9 mg/L were the infective ones. Nouvenne et al. defined the higher levels of CRP (61 mg/L) and PCT (0.22 ng/mL) for the diagnosis of pneumonia. In our study, they were not able to define a cut-off value for CRP and PCT in patients with COPD. van Vugt et al. (34) reported a threshold value of 30.0 mg/L for CRP (closer to our cut-off value) in pneumonia. In our study, the threshold values of CRP and PCT were lower for the diagnosis of pneumonia; this result may be due to the lower number of co-morbidities in our study group. In our study, the threshold value of CRP has a better diagnostic value than that of PCT, and similar results were reported by a few studies. On the other hand, Hirakata et al. (35) reported that PCT is a better biomarker than CRP in CAP.

The major drawback of the study was that all patients could not be evaluated on a daily basis. The serum level of biomarkers could be grouped according to the co-morbidities; then, the elevation in the levels of CRP and PCT can be more strongly associated with infection. The study would have given better sensitivity and specificity results if it included a larger population size.

## CONCLUSION

Serum PCT levels increased in the early phase of LRTIs. It can be used in the diagnosis of pneumonia, and serum PCT level is a useful biomarker for the diagnosis of infective acute exacerbations of COPD. The results demonstrate that PCT has almost equal accuracy for the detection of pneumonia as CRP. However, further studies are needed to confirm these observations.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University (Approval number: B.30.2.MAR.0.01 00.02/AEK-273).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - M.K.B., B.C.; Design - M.K.B., B.C.; Supervision - M.K.B., B.C.; Resources - M.K.B., B.C.; Materials - M.K.B., B.C.; Data Collection and/or Processing - M.K.B., B.C.; Analysis and/or Interpretation - M.K.B., B.B., Ş.O.Y.; Literature Search - M.K.B., B.B.; Writing Manuscript - M.K.B., B.B.; Critical Review - M.K.B., B.B., Ş.O.Y., B.C.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi'nden alınmıştır (Onay numarası B.30.2.MAR.0.01 00.02/AEK-273).

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Concept - M.K.B., B.C.; Design - M.K.B., B.C.; Supervision - M.K.B., B.C.; Resources - M.K.B., B.C.; Materials - M.K.B., B.C.; Data Collection and/or Processing - M.K.B., B.C.; Analysis and/or Interpretation - M.K.B., B.B., Ş.O.Y.; Literature Search - M.K.B., B.B.; Writing Manuscript - M.K.B., B.B.; Critical Review - M.K.B., B.B., Ş.O.Y., B.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERENCES

- Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008;358:716-27. [CrossRef]
- Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012;67:71-9. [CrossRef]
- Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, Dean N, File T, Fine MJ, Gross PA, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730-54. [CrossRef]
- Irfan M, Farooqi J, Hasan R. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:198-208. [CrossRef]
- Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med*. 2004;351:523-6. [CrossRef]
- Marras TK, Gutierrez C, Chan CK. Applying a prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Chest*. 2000;118:1339-43. [CrossRef]
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82. [CrossRef]
- Chalmers JD, Mandal P, Singanayagam A, Akram AR, Choudhury G, Short PM, Hill AT. Severity assessment tools to guide ICU admission in community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011;37:1409-20. [CrossRef]
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17:R291. [CrossRef]
- Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J, Lasmoles F, Guliana JM, Milhaud G, Moukhtar MS. The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS Lett*. 1984;167:93-7. [CrossRef]
- Muller B, Becker KL. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:595-602.
- Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, Ritz R. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2000;28:977-83. [CrossRef]
- Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006;34:1996-2003. [CrossRef]
- Weidner W, Wagenlehner FM. Re: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2014;66:178. [CrossRef]
- Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Muller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004;363:600-7. [CrossRef]
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, Fabbri LM, Johnston SL. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-21. [CrossRef]
- Gilbert D, Gelfer G, Wang L, Myers J, Bajema K, Johnston M, Leggett J. The potential of molecular diagnostics and serum procalcitonin levels to change the antibiotic management of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016. [CrossRef]
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19. [CrossRef]
- Malo O, Saulea J, Busquets X, Miralles C, Agusti AG, Noguera A. [Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:172-6. [CrossRef]
- Marik PE. The clinical features of severe community-acquired pneumonia presenting as septic shock. *Norasept II Study Investigators. J Crit Care*. 2000;15:85-90. [CrossRef]
- Dymicka-Piekarska V, Wasiluk A. [Procalcitonin (PCT), contemporary indicator of infection and inflammation]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015;69:723-8. [CrossRef]
- Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H. Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis. *Eur Respir J*. 2003;21:939-43. [CrossRef]
- Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. *Infection*. 2000;28:68-73. [CrossRef]
- Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14:489-511. [CrossRef]
- Akpınar S, Rollas K, Alagoz A, Segmen F, Sipit T. Performance evaluation of MR-proadrenomedullin and other scoring systems in severe sepsis with pneumonia. *J Thorac Dis*. 2014;6:921-9.
- Brunkhorst FM, Al-Nawas B, Krummenauer F, Forycki ZF, Shah PM. Procalcitonin, C-reactive protein and APACHE II score for risk evaluation in patients with severe pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:93-100. [CrossRef]
- Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17. [CrossRef]
- National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
- Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012Cd007498.
- Assink-de Jong E, de Lange DW, van Oers JA, Nijsten MW, Twisk JW, Beishuizen A. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study (SAPS): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duration in intensive care unit patients--calculated sample size: 1816 patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:178. [CrossRef]

31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228. [\[CrossRef\]](#)
32. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis.* 2006;42 Suppl 2:S82-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd010257. [\[CrossRef\]](#)
34. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, Ieven M, Butler CC, Goossens H, Little P, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ.* 2013;346:f2450. [\[CrossRef\]](#)
35. Hirakata Y, Yanagihara K, Kurihara S, Izumikawa K, Seki M, Miyazaki Y, Kohno S. Comparison of usefulness of plasma procalcitonin and C-reactive protein measurements for estimation of severity in adults with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61:170-4. [\[CrossRef\]](#)



# Tubal Reanastomoz Sonrası Gebelik Sonuçları, Tersiyer Merkezde 10 Yıllık Deneyim

Pregnancy Outcomes after Tubal Reanastomosis, 10-Year Experience at a Tertiary Center

Ömer Erkan Yapça , Neşet Gümüşburun , Ragıp Atakan Al , Bünyamin Börekçi , Metin İngeç , Yakup Kumtepe 

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

**Cite this article as:** Yapça ÖE, Gümüşburun N, Al RA, Börekçi B, İngeç M, Kumtepe Y. *Pregnancy Outcomes After Tubal Reanastomosis, 10-Year Experience at a Tertiary Center. JAREM 2018; 8(2): 79-82. DOI: 10.5152/jarem.2017.1720*

## ÖZ

**Amaç:** Tubal reanastomoz çok sık uygulanan bir cerrahi yöntem değildir. Ulusal ve uluslararası literatürün çoğu retrospektiftir. On yıllık tubal reanastomoz sonrası gebelik sonuçlarımızı araştırıp literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

**Yöntemler:** Tubal sterilizasyon yapılan ve sonradan gebelik istemi ile kliniğimizde Ocak 2007 ile Ocak 2017 arasında tubal reanastomoz operasyonu uygulanan 68 olgu değerlendirildi. On altı olgu çalışma dışı bırakılarak 52 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların operasyon sonrası gebelik sonuçları analiz edildi.

**Bulgular:** Tubal reanastomoz sonrası gebelik oranı kliniğimizde %53,8 olarak bulundu. Canlı doğum oranları %32,6, ektopik gebelik %7,7, abortus %13,5 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Tubal reanastomoz sonrası gebelik sonuçları özellikle 40 yaş altı hastalarda oldukça iyidir. İn vitro fertilizasyon ile karşılaştırıldığında düşük maliyeti, yüksek tekil gebelik oranları, düşük overyan hiperstimülasyon riski, intraoperatif olarak eşlik eden uterin ve tubaovaryan patoloji ve pelvik adezyonlara eşzamanlı müdahale imkanı sunması ek avantajlardır.

**Anahtar kelimeler:** Tubal sterilizasyon, tubal reanastomoz, gebelik

## ABSTRACT

**Objective:** Tubal reanastomosis is not a frequently performed surgical procedure and majority of the national and international literature is retrospective. We thus aimed to investigate our pregnancy outcomes after 10 years of experience in tubal reanastomosis to contribute to the literature.

**Methods:** We evaluated 68 patients with pregnancy who underwent tubal sterilization in the preliminary stage and who underwent surgery for tubal reanastomosis between January 2007 and January 2017 at our clinic. We excluded 16 cases from the study and included 52 cases in the study. Post-operative pregnancy outcomes of the cases were analyzed.

**Results:** The rate of pregnancy after tubal reanastomosis was 53.8% at our clinic. Live birth rates were 32.6%, ectopic pregnancy rate was 9.6%, and abortus rate was 11.5%.

**Conclusion:** Pregnancy outcomes after tubal reanastomosis are particularly good in patients under 40 years of age. Compared with in vitro fertilization, there are additional advantages of low cost, high singleton pregnancy rates, low risk of ovarian hyperstimulation, simultaneous intervention with intraoperative coexisting uterine and tubaovarian pathology, and pelvic adhesions.

**Keywords:** Tubal sterilization, tubal reanastomosis, pregnancy

**ORCID IDs of the authors:** Ö.E.Y. 0000-0002-5578-0126; N.G. 0000-0003-4746-5414; R.A.A. 0000-0003-2921-1891; B.B. 0000-0002-5917-1643; M.İ. 0000-0001-8585-0968; Y.K. 0000-0002-4998-8262.

## GİRİŞ

Tubal sterilizasyon dünya genelinde yaygın kullanılan kontraseptif yöntemler arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 3 kadından 1'ine cerrahi sterilizasyon uygulanmaktadır (1). Tüm kontraseptif yöntemler arasında 35-45 yaş kadınlar arasında en sık tercih edilen yöntem olan tubal sterilizasyon sonrası pişmanlık oranları %2-13 olarak bildirilmiştir (2-4). Pişmanlık nedenleri arasında; yeni bir çocuk isteği, çocuk ölümü, eş ölümü, boşanma, yeniden evlenme, dini inançlardan kaynaklanan baskı, zamanla kadında meydana gelen yeni sağlık problemlerinin tubal sterilizasyona bağlanması gibi faktörler sayılabilir. Gelişmiş ülkelerde

ise en sık neden boşanma sonrası yeni bir eşten çocuk istemidir (5). Tubal sterilizasyon sonrası çeşitli nedenlerle reanastomoz talebi %14,3 olup yalnızca %1,1'i reanastomoz operasyonu geçirmektedir (6). Tubal reanastomoz operasyonu laparotomik olarak ilk kez 1974'te Gomel (7) tarafından, laparoskopik olarak ise 1989'da Sedbon ve ark. (8) tarafından bildirildi. Bu çalışmamızdaki amaç referans merkezi olan kliniğimizde yapılan tubal reanastomoz sonuçlarımızı ulusal ve uluslararası literatür eşliğinde incelemektir.

## YÖNTEMLER

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğimizde Ocak 2007 ile Ocak 2017 arasında tubal reanastomoz



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ömer Erkan Yapça,  
E-posta: sevabina@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 11.09.2017 Kabul Tarihi / Accepted Date: 02.11.2017  
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine [www.jarem.org](http://www.jarem.org) web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at [www.jarem.org](http://www.jarem.org)  
DOI: 10.5152/jarem.2017.1720

**Tablo 1. Demografik özellikler ve gebelik sonuçları**

Tubal sterilizasyon yaşı	29,6 (25-41)
Reanastomoz yaşı	34,6 (26-45)
Sterilizasyon-reanastomoz arası süre (ay)	28,4 (11-134)
Reanastomoz öncesi gebelik sayısı	3,6 (2-9)
Reanastomoz öncesi canlı doğum sayısı	2,8 (1-6)
Reanastomoz sonrası toplam gebelik	28 (%53,8)
Canlı doğum ile sonuçlanan gebelikler	17 (%32,6)
Ektopik gebelikle sonuçlananlar	4 (%7,7)
Abortus ile sonuçlananlar	7 (%13,5)

**Tablo 2. Yaşa göre gebelik sonuçları**

Yaş (yıl)	Gebelik (evet) n (%)	Gebelik (hayır) n (%)	Toplam olgu n (%)	p
<35	22 (57,8)	16 (42,2)	38 (100)	0,617
>35	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (100)	

Ki-kare test

**Tablo 3. Tubal sterilizasyon-reanastomoz arası süreye göre gebelik sonuçları**

Süre (ay)	Gebelik (evet) n (%)	Gebelik (hayır) n (%)	Toplam olgu n (%)	p
<36	20 (58,8)	14 (41,2)	34 (100)	0,764
>36	8 (44)	10 (56)	18 (100)	

Ki-kare test

**Tablo 4. Tubal reanastomoz endikasyonları**

Endikasyon	n (%)
Fikir değişikliği, yeni çocuk istemi	30 (57,7)
Ek sağlık sorunları için gebelik istemi	11 (21,1)
Dini inanç (vicdan rahatlatma)	6 (11,5)
Boşanma, yeniden evlenme	3 (5,8)
Çocuk ölümü sonrası gebelik istemi	2 (3,9)
Toplam	52 (100)

operasyonu uygulanan 68 olgu değerlendirildi. Çalışma dizaynı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandıktan sonra olgulara ait veriler hasta arşiv dosyalarından ve hastane bilgi işlem otomasyon merkezinden temin edildi. Hastaların sterilizasyon yaşları, sterilizasyon ile reanastomoz arası süre, demografik özellikler, tubal reanastomoz isteme sebepleri, bazal hormon değerleri, eş spermogram bilgileri ve operasyon bilgileri kaydedildi. Reanastomoz sonrası kontrollere gelen hastaların dosya ve bilgileri ayrıca incelendi. Sonrasında

tüm hastalar ile telefon yolu ile iletişime geçilerek sözel olarak onamları alındıktan sonra gebe kalıp kalmadıkları, gebelik elde edildiye ne şekilde sonuçlandığı öğrenildi. Ek olarak tekrardan tubal reanastomoz isteme sebepleri sorularak kaydedildi. Tubal reanastomoz isteği olan tüm hastalardan menstruasyonun 2. ya da 3. günü bazal hormon profili istendi. Eşlerinin spermogramları değerlendirildi. Tubal reanastomoz operasyonu geçiren 68 olgunun dosya, otomasyon ve telefon görüşmesi sonucu elde edilen veriler kaydedildi. Altı hastanın operasyon sonrası kontraseptif yöntem kullandığının tespit edilmesi, 10 hastanın da dosya bilgilerinin eksikliği ve telefon ile iletişime geçilememesi sebebiyle 16 olgu çalışma dışı bırakılarak 52 olgu dahil edildi. Olgulara minilaparotomi ile tubal reanastomoz cerrahisi uygulandı. Operasyonda tubal uçlar serbestleştirildikten sonra 6-0 absorbabl sütürler kullanılarak 4 kadrandan biraraya getirilmek suretiyle anastomoz sağlandı. Reanastomoz sonrasında intraoperatif olarak metilen mavisi verilerek tüplerden geçiş ve kaçak kontrolü yapıldı. Operasyonda kılavuz kateter kullanılmışsa metilen mavisi verilmemiş, bu vakalarda kateter 5-7 gün sonra çekilmiştir. Postoperatif kontrollerine düzenli gelen hasta grubunda 3-6. aylar arası gebelik oluşmamış ise histerosalpingografi ile tubal pasaj kontrolü yapılmıştır. Çalışmaya dahil olan 52 olgu ile değişik aralıklarla telefon görüşmesi yapılarak gebelik sonuçları kaydedildi.

#### İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 21.0 for Windows 7 (IBM Statistical Package for the Social Sciences Corp.; Armonk, NY, ABD) bilgisayar paket programı kullanılarak oluşturuldu. Analiz için Student t-test ve ki-kare testi kullanıldı. Tanımlayıcı değerler ortalama  $\pm$  standart deviasyon olarak belirtildi.

#### BULGULAR

Çalışmadaki olguların yaşları 26-45 arasında olup ortalama 34,6 idi. Sterilizasyondan reanastomoz anına kadar geçen süre en kısa 11 ay, en uzun 134 ay, ortalama 28,4 ay idi. Olguların 38'i (%73) 35 yaş ve altı, 14'ü (%27) 35 yaş üstü idi. Toplam 52 vakada reanastomoz sonrası 28 (%53,8) gebelik, 17 (%32,6) canlı doğum, 4 (%7,7) ektopik gebelik, 7 (%13,5) abortus oranları tespit edildi. Demografik özellikler ve gebelik sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Otuz beş yaş ve altı olgular ile 35 yaş üstü olguların gebelik sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmese de 35 yaş altı gebelik oranları %57,8'e karşı %42,9 idi (Tablo 2). Tubal sterilizasyon ile reanastomoz arası süreye göre 36 aydan öncesi ve sonrasına göre yapılan karşılaştırmada süre 36 aydan kısa ise gebelik oranları %58,8'e karşı %44 idi ( $p>0,05$ ) (Tablo 3). Reanastomoz endikasyonları incelendiğinde 30 (%57,7) fikrini değiştirdiği ve yeni bir çocuk istediği için, 11 (%21,1) özellikle pelvik ağrı başta olmak üzere ek sağlık sorunlarının yeni bir gebelikle geçeceğine inandığı için, 6 (%11,5) dini inanç dolayısıyla vicdanen rahatsız olduğu için, 3 (%5,8) boşanıp yeniden evlenme sonrası çocuk istediği için, 2 (%3,9) çocuk ölümünü takiben yeni bir çocuk isteği için reanastomoz istediği belirlenmiştir (Tablo 4).

#### TARTIŞMA

Tubal sterilizasyon kontraseptif yöntemler arasında son derece etkin bir yöntem olmasına rağmen, en önemli problem sonradan duyulan pişmanlıktır. Bu pişmanlık nedeniyle hastalar cerrahi olarak operasyon istemektedirler. Genç yaşta tubal sterilizasyon geçiren kadınlarda reanastomoz isteği daha sık olmaktadır (9). Reanastomoz isteğinin sterilizasyondan sonra yıllar içerisinde arttığı



**Tablo 5. Ülkemizden sunulan çalışmalar**

Çalışma	Olgu sayısı	Gebelik oranı	Canlı doğum oranı	Ektopik gebelik oranı
Sunulan çalışma	52 (%100)	28 (%53,8)	17 (%32,6)	4 (%7,7)
Seyfettinoğlu ve ark (23)	36 (%100)	11 (%30,5)	5 (%13,8)	2 (%5,5)
Şentürk ve ark. (11)	59 (%100)	28 (%47,4)	Belirtilmemiş	2 (%3,4)
Yavuz ve ark. (14)	30 (%100)	18 (%60)	Belirtilmemiş	1 (%0,3)
Çetin ve ark. (24)	58 (%100)	32 (%55,2)	Belirtilmemiş	1 (%1,7)

3. yılda %4, 7. yılda %8, 13. yılda ise %13'lere çıktığı bildirilmiştir (10). Bir çalışmada tubal reanastomoz talebi %14,3 olmasına rağmen ancak %1,1 gibi küçük bir gruba reanastomoz işlemi uygulanmıştır (6). Şentürk ve ark. (11) yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde 40 olgunun 6 yıldan önce, 19 olgunun 6 yıl ve sonrasında işlemi gerçekleştirdiği bildirilmiştir. Tüm bu bulgular hareketle özellikle tubal sterilizasyon isteyen kadınlara sterilizasyon işlemi yapmadan önce yaşları, mevcut çocuk sayıları ve cinsiyetleri, eşlerinin fikirleri alınıp emin olunduktan sonra yapılmalıdır. Tubal reanastomoz sonrası başarıda gebelik oranlarını etkileyen en önemli faktör anne yaşıdır (12, 13). Artan yaş ile birlikte over rezervi azalmakta ve ek çevresel faktörlerde gebelik oranlarının azalmasına katkı sağlamaktadır. Tubal reanastomoz cerrahisi için yaş sınırı bildirilmese de reanastomoz sonrası başarı oranlarının özellikle 40 yaş üstü hastalarda minimuma indiği bildirilmiş ve 35-40 yaşın eşik değer olarak alınabileceği belirtilmiştir (14-17). Çalışmamızda da 35 yaş altı gebelikler oransal olarak yüksek bulunmuştur. Reanastomoz sonrası gebelik elde etmede yaştan sonra diğer önemli 2 faktörün reanastomoz cerrahisi sonrası kalan tubal uzunluk ve anastomoz bölgesinin yeridir. Anastomoz sonrası tubal uzunluğun 4 cm ve üzeri olduğu olgular ile istmik-istmik bölge anastomozu yapılan olgularda daha yüksek gebelik oranları bildirilmiştir (18, 19). Kliniğimizde reanastomoz operasyonlarında istmik-istmik bölge anastomozuna engel bir durum yok ise işlem istmik-istmik bölge arasında yapılmaktadır. Reanastomoz sonrası gebelik oranları literatürde çok değişken aralıklarda bildirilmesine rağmen çoğu çalışmada %55-80 arasındadır (20-22). Altı bin altı yüz doksan iki tubal reanastomoz olgusunu içeren büyük çalışmada gebelik oranı %69, canlı doğum oranı %35 ve ektopik gebelik oranı %13,1 olarak bildirilmiştir (22). Ülkemizden yayınlanan 4 çalışmayı incelediğimizde sırasıyla gebelik oranları %30,5, %47,4, %60, %55,2, ektopik gebelik oranları ise %5,5, %3,4, %0,3, %1,7 olarak bildirilmiştir (11, 14, 23, 24). Ülkemizden yapılan çalışmalar Tablo 5'te özetlenmiştir. Seyfettinoğlu ve ark. (23) çalışmasındaki sonuçlar dışında ülkemizden bildirilen çalışmalarda sonuçlar literatür ile benzerdir. Literatürde ektopik gebelik oranları %2,9-%13,1 aralığında bildirilmiştir (19, 22, 25, 26). Sterilizasyon ile tubal reanastomoz arasındaki süre arttıkça gebelik şansı azalmaktadır (19, 27). Çalışmamızda 3 yıldan kısa ve uzun süreler karşılaştırıldığında gebelik oranları %58,8'e %44 olarak bulundu.

## SONUÇ

Tubal sterilizasyon sonrasında herhangi bir nedenle tekrar gebelik planlayan olgular için özellikle de 40 yaş altında tubal reanastomoz operasyonu ilk düşünülmesi gereken cerrahi prosedürdür. Düşük maliyeti, yüksek tekil gebelik oranları, düşük ovaryan hiperstimülasyon riski, intraoperatif olarak eşlik eden uterin ve

tubaovaryan patoloji ve pelvik adezyonlara eşzamanlı müdahale imkanı sunması ek avantajlarıdır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Sözlü hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Ö.E.Y., N.G.; Tasarım – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Denetleme – Ö.E.Y., M.İ., B.B.; Kaynaklar – Ö.E.Y., M.İ., Y.K., R.A.A., B.B.; Malzemeler – Ö.E.Y., N.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Analiz ve/veya Yorum – Ö.E.Y., N.G., R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.; Literatür Taraması – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Yazıyı Yazan – Ö.E.Y., N.G.; Eleştirel İnceleme – R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.; Diğer – R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Atatürk University School of Medicine.

**Informed Consent:** Verbal informed consent was obtained from patients who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – Ö.E.Y., N.G.; Design – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Supervision – Ö.E.Y., M.İ., B.B.; Resources – Ö.E.Y., M.İ., Y.K., R.A.A., B.B.; Materials – Ö.E.Y., N.G.; Data Collection and/or Processing – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Analysis and/or Interpretation – Ö.E.Y., N.G., R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.; Literature Search – Ö.E.Y., N.G., R.A.A.; Writing Manuscript – Ö.E.Y., N.G.; Critical Review – R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.; Other – R.A.A., M.İ., B.B., Y.K.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR


- Fritz M, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982-2008. Vital Health Stat 2010; 23: 1-44.
- Liskin L, Rinehart W, Blackburn R, Rutledge AH. Minilaparotomy and laparoscopy: safe, effective, and widely used. Popul Rep C 1985; C125-67.
- Wilcox LS, Chu SY, Peterson HB. Characteristics of women who considered or obtained tubal reanastomosis: results from a prospective study of tubal sterilization. Obstet Gynecol 1990; 75: 661-5.



5. Calvert JP. Reversal of female sterilization. *Br J Hosp Med* 1995; 53: 267-70.
6. Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Regret following female sterilization at a young age: A systematic review. *Contraception* 2006; 73: 205-10. [\[CrossRef\]](#)
7. Gomel V. Tubal reconstruction by microsurgery. *Fertil Steril* 1977; 28: 59-65. [\[CrossRef\]](#)
8. Sedbon E, Delajolineres JB, Boudouris O, Madelenat P. Tubal des-terilization through exclusive laparoscopy. *Hum Reprod* 1989; 4: 158-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Wilcox LS, Chu SY, Eaker ED, Zeger SL, Peterson HB. Risk factors for regret after tubal sterilization: 5 years of follow-up in a prospective study. *Fertil Steril* 1991; 55: 927-33. [\[CrossRef\]](#)
10. Peterson HB, Xia Z, Hughes JM, Wilcox LS, Tylor LR, Trussell J. The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1161-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Şentürk MB, Budak MŞ, Toğrul C, Tahaoğlu AE, Balsak D, Akgöl S. Tubal Reanastomoz Yapılan Olguların Gebelik Oranları. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2016; 32: 79-82.
12. Kim JD, Kim SH, Doo JK, Rhyen CH. Areporton 387 cases of micro-surgical tubal reversals. *Fertil Steril* 1997; 68: 875-80. [\[CrossRef\]](#)
13. Dubinston JB, Chapron C. Single suture laparoscopic tubal re-anastomosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 307-13. [\[CrossRef\]](#)
14. Yavuz A, Akkurt MÖ, Yalçın Y, Tatar B, Karakoç G. Tubal Reanastomoz Sonrası Gebelik Sonuçları. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2015; 25: 227-30. [\[CrossRef\]](#)
15. Dubinston JB, Chapron C, Nos C, Morice P, Aubriot FC, Garnier P. Sterilization reversal: fertility results. *Hum Reprod* 1995; 10: 1145-51. [\[CrossRef\]](#)
16. Yoon TK, Sung HR, Kang HG, Cha SH, Lee CN, Cha KY. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertil Steril* 1999; 72: 1121-6. [\[CrossRef\]](#)
17. Cohen MA, Chang PL, Uhler M, Legro R, Sauer MV, Lindheim SR. Reproductive outcome after sterilization reversal in women of advanced reproductive age. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 402-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Silber SJ, Cohen R. Microsurgical reversal of female sterilization: the role of tubal length. *Fertil Steril* 1980; 33: 598-601. [\[CrossRef\]](#)
19. Jain M, Jain P, Garg R, Triapthi FM. Microsurgical tubal recanalization: a hope for hopeless. *Indian J Plast Surg* 2003; 36: 66-70.
20. Gomel V. Microsurgical reversal of female sterilization: a re-appraisal. *Fertil Steril* 1980; 33: 587-97. [\[CrossRef\]](#)
21. Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY, Chang YS. Microsurgical reversal of tubal sterilization: a report on 1,118 cases. *Fertil Steril* 1997; 68: 865-70. [\[CrossRef\]](#)
22. Berger GS, Thorp JM Jr, Weaver MA. Effectiveness of bilateral tubotubal anastomosis in a large outpatient population. *Hum Reprod* 2016; 31: 1120-5. [\[CrossRef\]](#)
23. Seyfettinoğlu S, Arlier S, Adıgüzel Fİ, Adıgüzel C, Narin MA, Nazik H. Tubal Reanastomoz Sonrası Fertilite Sonuçları. *J Clin Anal Med* 2016; 7: 85-8.
24. Çetin C, Cetin MT, Ürünsak İF. Unilateral laparoscopic tubal reversal versus IVF. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013; 23: 771-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Schepens JJ, Mol BW, Wiegerinck MA, Houterman S, Koks CA. Pregnancy outcomes and prognostic factors from tubal sterilization reversal by sutureless laparoscopic re-anastomosis: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2011; 26: 354-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Moon HS, Joo BS, Park GS, Moon SE, Kim SG, Koo JS. High pregnancy rate after microsurgical tubal reanastomosis by temporary loose parallel 4-quadrant sutures technique: a long long-term follow-up report on 961 cases. *Hum Reprod* 2012; 27: 1657-62. [\[CrossRef\]](#)
27. Magdi M, Hanafi MM. Factors affecting the pregnancy rate after microsurgical reversal of tubal ligation. *Fertil Steril* 2003; 80: 434-40. [\[CrossRef\]](#)

# Metastatik Mide Karsinomlu Hastalarda Periton Metastazı Varlığının Prognostik Etkisi

Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma

Nebi Serkan Demirci 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Demirci NS. Prognostic Effect of Peritoneal Metastasis in Patients with Metastatic Gastric Carcinoma. JAREM 2018; 8(2): 83-90. DOI: 10.5152/jarem.2017.1763

## ÖZ

**Amaç:** Metastatik mide karsinomlu hastalarda periton metastazı varlığının prognozla ilişkisini göstermeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2005 - Ağustos 2014 tarihleri arasında metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan 87 hasta retrospektif olarak tarandı. Periton metastazı varlığının genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi incelendi. Periton metastazı varlığının diğer klinikopatolojik özelliklerle korelasyonu araştırıldı.

**Bulgular:** Tek değişkenli analizde ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0-1 olan ( $p=0,04$ ), histopatolojik olarak müsinöz komponent içermeyen ( $p=0,043$ ) ve periton metastazı olmayan hastaların ( $p=0,026$ ) genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı daha iyiydi. Çok değişkenli analizde, periton metastazı olan hastalar (HR,1,681; %95CI, 1,032-2,739;  $p=0,037$ ) daha kötü genel sağ kalıma sahipti. Progresyonsuz sağ kalım, ECOG performans durumu  $\geq 2$  olan hastalarda hem tek değişkenli (8,1 ay - 5,5 ay,  $p=0,001$ ) hem de çok değişkenli (HR, 2,228; %95CI, 1,397-3,553;  $p=0,001$ ) analizde anlamlı olarak daha kötüydü.

**Sonuç:** Periton metastatik mide karsinomlu hastalar, periton metastazı olmayan hastalarla kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı daha kötü genel sağ kalım süresine sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Metastatik mide kanseri, periton metastazı, prognoz

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to evaluate of prognosis of the patients with peritoneal carcinomatosis in metastatic gastric carcinoma.

**Methods:** Eighty-seven patients diagnosed with metastatic gastric adenocarcinoma between January 2005 and August 2014 were retrospectively reviewed. The effect of peritoneal metastasis on overall survival and progression-free survival was assessed.

**Results:** In univariate analysis, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ( $p=0.04$ ), histologic type ( $p=0.04$ ) and site of metastasis ( $p=0.02$ ) were significant prognostic factors for overall survival; favoring ECOG performance status 0-1, histopathologically without mucinous component, patients without peritoneal metastasis respectively. Patients with peritoneal metastasis (HR, 1.681; 95% CI, 1.032-2.739;  $p=0.037$ ) had worse overall survival in multivariate analysis. ECOG PS $\geq 2$  predicted inferior PFS in both univariate (8.1months versus 5.5 months,  $p=0.001$ ) and multivariate analysis (HR, 2.228; 95% CI, 1.397-3.553;  $p=0.001$ ).

**Conclusion:** The presence of peritoneal metastasis in patients with metastatic gastric carcinoma is associated with significantly shorter overall survival compared to patients without peritoneal metastasis.

**Keywords:** Metastatic gastric cancer, peritoneal metastasis, prognosis

ORCID IDs of the author: N.S.D. 0000-0001-5943-889X.

## GİRİŞ

Mide karsinomu, dünya çapında en sık tanı konulan dördüncü ve kansere bağlı ölümlerin ise en sık ikinci nedenidir (1). Tüm gastro-intestinal kanserler arasında en sık görülenlerden biri olup, oldukça kötü bir prognoza sahiptir (2, 3). Gastrektomi, halen tek küratif tedavi seçeneğidir. Operasyona rağmen hastaların %40-60'ında hastalık tekrarı görülmektedir (4). Bunun yanı sıra mide karsinomları, tanı anında genellikle ileri evrededirler.

Mide karsinomlu hastalarda en sık metastaz şekli ve nüks nedeni periton yayılımıdır (5). 1172 hastalık bir çalışmada, ameliyat edilmiş mide karsinomlu hastalarda, periton metastazı gelişerek hastalığın tekrarlama oranı %29 bulundu (6).

Periton metastazı sıklıkla ileri evre belirtisidir. Bu durum ya mevcut hastalığın progresyonu ya da hastalığın tekrarlama sonucu ortaya çıkar (7). Periton metastazının varlığı, mide karsinomlu hastalarda kötü prognoz belirtisidir. Literatürde, periton metastazı olan mide karsinomlu hastaların ortanca sağ kalımı 3-11 aydır (8-10). Bu hastalar için temel tedavi seçeneği sistemik kemoterapi uygulamasıdır. Etkinliği kanıtlanmış kemoterapi rejimleri sisplatin, kapesitabin, dosetaksel, irinotekan ve insan epidermal büyüme faktörü - 2 ekspresyonu yapan tümörlerde transtuzumab içeren kombine tedavilerdir (10, 11).

Periton ve/veya periton dışı metastazı olan mide kanserli hastalarda güncel kemoterapi rejimleri ile ortanca sağ kalım süresi 9-14 aya kadar uzamıştır (8, 11-14). Başka sistemik yayılımın olmadığı



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Nebi Serkan Demirci,  
E-posta: drserkannebi@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 10.10.2017 Kabul Tarihi / Accepted Date: 29.11.2017

Çevrim İçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 25.12.2017

© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.

Makale metnine [www.jarem.org](http://www.jarem.org) web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research

Hospital. Available on-line at [www.jarem.org](http://www.jarem.org)

DOI: 10.5152/jarem.2017.1763

durumlarda, sitoredüktif cerrahi, intraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEC) ile bölgesel kontrol ve hatta sağ kalım artışı sağlanabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (15, 16).

Pek çok hastada periton metastazı varlığı, başlangıçta ya hiç bulgu vermez ya da bulgular çok sılıktır. Bu nedenle hastaların bir kısmında tanı ancak operasyon esnasında konulabilmektedir (17). Metastazın yaygınlığı ve dağılımı da hastalığın seyriyle korelasyon göstermektedir (18). Bu bağlamda, periton metastazları üç farklı kategoride değerlendirilmektedir. Üst abdominal bölgede lokal olarak bulunduğu P1, pek çok nodüler tutulum ile beraber transvers kolon distalinde olduğunda P2, peritonda yaygın tutulum olduğunda P3 olarak isimlendirilmektedirler (19). Küratif gastrektomi uygulanan hastaların %5-20' sinde periton metastazı mevcut olabilir (5, 7).

Biz bu çalışmamızda kendi merkezimizde takip edilen metastatik mide kanserli hastalarda, periton metastazı varlığının prognozla ilişkisini retrospektif olarak araştırdık.

## YÖNTEMLER

Ocak 2005 - Ağustos 2014 tarihleri arasında sitolojik veya patolojik olarak metastatik mide adenokarsinomu tanısı alan, verilerine eksiksiz ulaşılabilen 87 hasta retrospektif olarak tarandı.

Hastaların tamamı 18 yaşından büyüktü. Öncesinde metastatik mide adenokarsinomu için kemoterapi alan, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu > 3 olan, ikinci bir kanseri olan, tanı esnasında merkezi sinir sistemi metastazı olan, DCF ( sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m<sup>2</sup>, 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m<sup>2</sup>, 1-4 gün 21 günde bir döngü) kemoterapisi uygulanabilmesi için yeterli böbrek (serum kreatinin düzeyi < 1,5 mg/dL), karaciğer (ALT < normalin üst sınır x 2) ve hematolojik (lökosit sayısı ≥ 3500 ve mutlak nötrofil sayısı ≥ 1500) kapasitesi olmayan hastalar ve gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Metastaz bölgeleri BT (bilgisayarlı tomografi), MR (manyetik rezonans) görüntüleme veya PET-BT (pozitron emisyon tomografisi-BT) ile tespit edildi. Tanı esnasında, periton metastazı radyolojik olarak omental kek görünümü, peritonda tümör implantlarının varlığı ve/veya PET-BT de patolojik SUV-max değerlerinin varlığı ile gösterildi.

Hastaların yaş (<65 - ≥65 yıl), cinsiyet, ECOG performans durumu (0-1 - 2-3), sigara kullanımı, tedavi öncesindeki hemoglobin düzeyleri (<10 - ≥10 gr/dL), tümör diferansiyasyonu, müsün komponent varlığı ve metastaz bölgelerinin verileri retrospektif olarak tarandı. Hastalar, Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşlılık tanımı ve literatürdeki önceki çalışmalar göz önüne alınarak, 65 yaş sınır kabul edilerek iki gruba ayrıldı (20-22).

Hastaların tamamında, ilk sıra tedavi olarak aynı palyatif kemoterapi rejimi (sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m<sup>2</sup>, 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m<sup>2</sup>, 1-4 gün 21 günde bir döngü, en fazla 6 kere) kullanıldı. Hastalar, yanıt durumu ve kemoterapi tolerasyonuna göre 2-6 kür kemoterapi aldı. Ortanca kemoterapi döngü sayısı 4 (aralık, 2-6)'tü. Tedavi başlangıcından 2-3 tedavi döngüsü sonrasında yanıt değerlendirildi. Bu duruma ek olarak, klinik kötüleşmesi olan hastalarda da kaçınıcı tedavi döngüsünde olduğuna bakılmaksızın tedavi yanıtı radyolojik olarak değerlendirildi. Radyolojik olarak hastalık progresyonu gösterildiği veya tedavi tolere edilemediği şartlarda tedavi sonlandırıldı.

Tedavi yanıtı RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versiyon 1.1'e göre BT veya MR görüntüleme kullanılarak yapıldı. Bu çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin ortanca, sıklık ve yüzdeleri belirlendi. Genel sağ kalım, metastatik evredeki tanı anından ölüme kadar olan süre, progresyonsuz sağ kalım ise ilk sıra tedavi (sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> 1.gün, intravenöz infüzyon - dozetaksel 60 mg/m<sup>2</sup>, 1.gün, intravenöz infüzyon, 5-fluorourasil 600 mg/m<sup>2</sup>, 1-4 gün 21 günde bir döngü, en fazla 6 kere)başlangıcından hastalığın progresyonuna kadar geçen süre olarak tanımlandı. Sağ kalım verileri Kaplan- Meier metodu kullanılarak analiz edildi ve istatistiksel olarak önemi, log-rank ile değerlendirildi. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tek değişkenli analizde p değeri < 0,1 olan değişkenler kullanılarak, çok değişkenli cox regresyon analizi ile ileri değerlendirme yapıldı. İstatistiksel analizler için, Windows ile uyumlu SPSS 18 (Statistical Package for Statistical Sciences IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı kullanıldı.

## BULGULAR

### Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplam 87 hasta dahil edildi ve bu hastaların özellikleri Tablo 1' de gösterildi. Tanıdan itibaren ortanca takip süresi 13.9 (aralık, 1,58-71,62) aydı. Ortanca yaş 56 (aralık, 31-72) ve hastaların %70,1' i erkekti. Yirmi bir hasta, 65 yaşında veya daha büyüktü. Tedavi öncesinde hastaların %65,5'inin ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0-1'di. Tanı esnasında sigara kullanan hasta sayısı 50 (%57,5), kemoterapiye başlamadan önce alınan kan örneklerinde hemoglobin düzeyi <10 gr/dL olan hasta sayısı ise 22 (%34,5)' idi. Hastaların çoğunluğu (%89,7) orta ve kötü diferansiye tümöre sahipti. Histopatolojik olarak müsünöz komponent içeren hastaların yüzdesi %55,2' idi. On sekiz (%21) hastanın birden çok alanda metastazı vardı. Yirmi yedi (%31) hastada metastaz alanı periton iken, altmış (%69) hastada ise periton metastazı yoktu.Periton metastazı olan hastalar arasında altı hastada, birden fazla bölgede metastaz var iken, periton dışı metastazı olan hastalarda bu sayı on ikiydi (Şekil 1).

### Sağ Kalım Verileri

Çalışmamızda sırasıyla ortanca genel sağ kalım ile progresyonsuz sağ kalım 13,9 ay ve 7,5 ay idi.

Tek değişkenli analiz yapılarak, hasta özellikleri ile genel sağ kalım ilişkisi gösterildi (Tablo 2). Sırasıyla ECOG performans durumu iyi olan (17,5 ay - 8,2 ay, p=0,04), histopatolojik olarak müsünöz komponent içermeyen (18,1 ay - 11,9 ay, p=0,043) ve periton metastazı olmayan hastaların (14,2 ay - 11,5 ay, p=0,026) genel sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı daha iyiydi. Yaş (13,9 ay - 13,8 ay, p=0,935), cinsiyet (14,4 ay - 13,8 ay, p=0,775), sigara kullanımı (11,5 ay - 14,4 ay, p=0,507), tedavi öncesi hemoglobin düzeyinin <10 olması (14,4 ay - 13,7 ay, p=0,603), karaciğerde metastaz varlığı (14,29 - 13,07 ay, p=0,201), birden fazla bölgede metastaz varlığı (14,29 - 11,13 ay, p=0,175), izole periton metastazı varlığı (11,9 - 13,9 ay, p=0,108) ve tümör diferansiyasyonu (15,7 - 13,83 ay, p=0,946) genel sağ kalım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Çok değişkenli analizde periton metastazı olan hastalar anlamlı olarak daha kötü bir genel sağ ka-

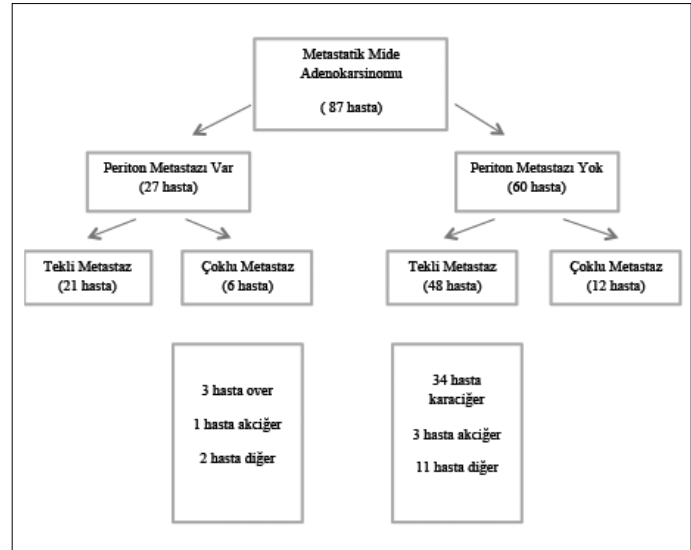
**Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri**

Özellikler	Hastalar, n=87 (%)
Yaş, yıl	
Ortanca	56
Aralık	31-72
<65	66 (75,9)
≥65	21 (24,1)
Cinsiyet	
Erkek	61 (70,1)
Kadın	26 (29,9)
ECOG Performans durumu	
0-1	57 (65,5)
2-3	30 (34,5)
Sigara Kullanımı	
Var	50 (57,5)
Yok	37 (42,5)
Tedavi öncesi Hgb düzeyi	
<10 gr/dL	22 (65,5)
≥10 gr/dL	65 (34,5)
Diferansiyasyon	
İyi	9(10,3)
Orta/Kötü	78 (89,7)
Müsinöz Komponent	
Var	48 (55,2)
Yok	39 (44,8)
Metastaz Yeri	
Periton	27 (31)
Tekli metastaz	21 (24)
Çoklu metastaz*	6 (7)
Periton dışı	60 (69)
Tekli metastaz†	48 (55)
Çoklu metastaz*	12 (14)
Karaciğer Metastazı	
Var	42 (48,3)
Yok	45 (51,7)

\*Üç hasta over, bir hasta akciğer, iki hasta diğer. †Otuz dört hasta karaciğer, üç hasta akciğer, on bir hasta diğer; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

İlm süresine sahipti (HR,1,681; 95%CI, 1,032-2,739; p=0,037; Şekil 2a, Tablo 2).

Progresyonsuz sağ kalım süresi, ECOG performans durumu 0-1 olan hastalarda, hem tek değişkenli (8,1 ay - 5,5 ay, p=0,001) hem

**Şekil 1.** Hastaların, periton metastazı varlığına göre sınıflandırılmasının akış şeması

de çok değişkenli (HR, 2,228; 95%CI, 1,397-3,553; p=0,001) analizde anlamlı olarak daha uzundu. Buna karşın; yaş (7,5 ay - 7,2 ay, p=0,935), cinsiyet (7,6 ay - 6,8 ay, p=0,082), sigara kullanımı (7,6 ay - 7,2 ay, p=0,989), tedavi öncesi hemoglobin düzeyinin <10 olması (7,4 ay - 7,5 ay, p=0,756), karaciğerde metastaz varlığı (7,98 - 6,83 ay, P=0,379), birden fazla bölgede metastaz varlığı (7,55 - 6,96 ay, p=0,175), izole periton metastazı varlığı (7,4 - 7,5 ay, p=0,991), tümör diferansiyasyonu (7,5 ay - 7,4 ay, p=0,377), müsinöz komponent varlığı (7,1 ay - 7,7 ay, p=0,922) ve periton metastazı varlığı (6,8 ay - 7,6 ay, Şekil 2b, p=0,792) ile progresyonsuz sağ kalım süresi arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Tablo 3).

Klinikopatolojik değişkenler ile periton metastazı varlığı arasındaki ilişki durumu incelendiğinde, periton metastazı olan hastalarda olmayanlara kıyasla, daha az sıklıkta karaciğer metastazı gözlenmiştir (p<0,001). Müsinöz komponent varlığının ise periton metastazı varlığı ile anlamlı olmaya yakın bir ilişkisi vardı (p=0,056, Tablo 4).

## TARTIŞMA

Mide kansinomları, periton metastazı geliştiğinde prognozları oldukça kötüdür. Destek tedavisi ile ortanca sağ kalım süresi yaklaşık 4 ay iken, yoğun kemoterapi rejimleri ile bu süre 8-14 aya çıkabilmektedir (10, 23, 24). Mide, kolorektal, pankreas kanseri gibi pek çok kanser tipinde periton metastazı varlığı kötü prognozla ilişkilidir (24). Biz de bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak kendi hasta grubumuzda, periton metastazı olan hastaların genel sağ kalım süresini, diğer hastalara kıyasla anlamlı olarak daha kısa olduğunu ortaya koyduk.

Çalışmamızın temel sınırlayıcı özellikleri retrospektif olması, progresyon sonrasında verilen tedavileri çalışmamızın içermemesidir. Ayrıca periton metastazının yaygınlığı hakkında bilgi verememizde yazımızın eksik yanıdır. Ancak hastalarımıza metastatik evrenini birinci basamağında aynı tedavi protokolünün uygulanmış olması, kısmen homojen bir çalışma grubu oluşmasını sağlamıştır.

Kan yolu ve lenfatik yolla yayılımdan farklı olarak periton metastazı, sıklıkla tümör hücrelerinin büyümesi ve doğrudan yayılımı

**Tablo 2. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, hasta özelliklerine göre genel sağ kalım verileri**

Hastalar	Ortanca N (%)	Tek değişkenli analiz		Çok değişkenli analiz	
		OS (ay)	OS p	Hazard oranı (95% CI)	OS p
Tüm gruplar	87	13,9			
Yaş, yıl					
Ortanca	56				
Aralık	31-72				
<65	66 (75,9)	13,99			
≥65	21 (24,1)	13,83	0,935		
Cinsiyet					
Erkek	61 (70,1)	14,42			
Kadın	26 (29,9)	13,89	0,775		
ECOG Performans durumu					
0-1	57 (65,5)	17,54			
2-3	30 (34,5)	8,24	0,04	1,557 (0,988-2,451)	0,056
Sigara Kullanımı					
Var	50 (57,5)	11,56			
Yok	37 (42,5)	14,42	0,507		
Tedavi öncesi Hgb düzeyi					
<10gr/dL	22 (34,5)	14,42			
≥10gr/dL	65 (65,5)	13,79	0,603		
Diferansiyasyon					
İyi	9 (10,3)	15,7			
Orta/Kötü	78 (89,7)	13,83	0,946		
Müsinöz Komponent					
Var	48 (55,2)	11,95			
Yok	39 (44,8)	18,16	0,043	1,721 (0,460-1,130)	0,153
Metastatik Hastalık					
Tekli metastaz	69 (79,3)	14,29			
Çoklu metastaz	18 (20,7)	11,13	0,175		
Metastaz Yeri					
Periton	27 (31)	11,56			
Periton dışı	60 (69)	14,29	0,026	1,681 (1,032-2,739)	0,037
İzole Periton Metastazı					
Evet	21 (24,1)	11,95			
Hayır	66 (75,9)	13,99	0,108		
Karaciğer Metastazı					
Var	42 (48,3)	14,29			
Yok	45 (51,7)	13,07	0,201		

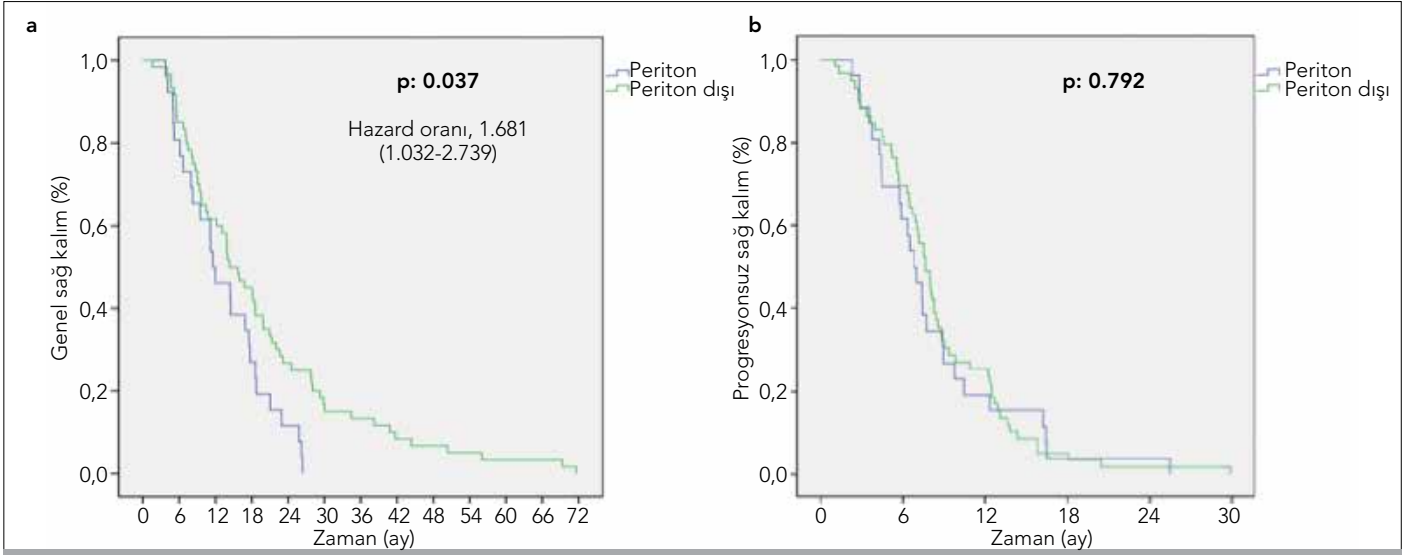
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb: hemogloblin; OS: genel sağ kalım



**Tablo 3. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde, hasta özelliklerine göre progresyonsuz sağ kalım verileri**

Hastalar	n (%)	Ortanca PFS (ay)	Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz	
			PFS p	Hazard oranı (%95 CI)	PFS p
Tüm gruplar	87	7,5			
Yaş, yıl					
Ortanca	56				
Aralık	31-72	7,55			
<65	66 (75,9)	7,22	0,935		
≥65	21 (24,1)				
Cinsiyet					
Erkek	61 (70,1)	7,65			
Kadın	26 (29,9)	6,83	0,082	1,410 (0,869-2,286)	0,164
ECOG Performans durumu					
0-1	57 (65,5)	8,11			
2-3	30 (34,5)	5,58	0,001	2,228 (1,397-3,553)	0,001
Sigara Kullanımı					
Var	50 (57,5)	7,65			
Yok	37 (42,5)	7,22	0,989		
Tedavi öncesi Hgb düzeyi					
<10 gr/dL	22 (65,5)	7,45			
≥10 gr/dL	65 (34,5)	7,55	0,756		
Diferansiyasyon					
İyi	9 (10,3)	7,55			
Orta/Kötü	78 (89,7)	7,45	0,377		
Müsinöz Komponent					
Var	48 (55,2)	7,16			
Yok	39 (44,8)	7,72	0,922		
Metastatik Hastalık					
Tekli metastaz	69 (79,3)	7,55			
Çoklu metastaz	18 (20,7)	6,96	0,946		
Metastaz Yeri					
Periton	27 (31)	6,83			
Periton dışı	60 (69)	7,65	0,792		
İzole Periton Metastazı					
Evet	21 (24,1)	7,42			
Hayır	66 (75,9)	7,55	0,991		
Karaciğer Metastazı					
Var	42 (48,3)	7,98			
Yok	45 (51,7)	6,83	0,379		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb: hemoglobin; PFS: progresyonsuz sağ kalım



**Şekil 2. a, b.** (a) Periton metastazı olan hastalar ile olmayanların genel sağ kalımlarının Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi, (b) Periton metastazı olan hastalar ile olmayanların progresyonsuz sağ kalımlarının Kaplan-Meier eğrisi ile gösterimi

**Tablo 4. Hasta özellikleri ile periton metastazı varlığı ilişkisi**

Faktör	Periton metastazı		p
	Var (n=27)	Yok (n=60)	
Yaş, yıl (<65/≥65)	21/6	45/15	0,779
Cinsiyet (E/K)	16/11	45/15	0,138
Diferansiyasyon (İyi/Orta-Kötü)	1/26	8/52	0,172
Müsin Varlığı (var/yok)	19/8	29/31	0,056
Karaciğer Metastazı (var/yok)	0/27	42/18	<0,001
Çoklu Metastaz (var/yok)	6/21	12/48	0,813
ECOG performans durumu (0-1/2-3)	17/10	40/20	0,737
Sigara Kullanımı (var/yok)	16/11	35/25	0,938
Tedavi öncesi Hgb düzeyi (<10/≥10)	7/20	14/46	0,794

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; E: erkek; K: kadın; Hgb: hemoglobin

sonucu oluşur. Batın içi tümör hücrelerinin miktarı ile periton invazyonu korele seyretmektedir (18). Periton metastazı gelişiminin ilk aşaması, tümör hücrelerinin birincil tümörden ayrılmasıdır. Lenfatik dolaşımın yetersizliği, hızlı tümör büyümesi gibi farklı pek çok mekanizma ile bu tümör hücreleri karın boşluğunda yayılır ve periton yüzeylerini invaze eder (7). Hücreler arası adezyon molekülleri aracılığıyla, peritonu oluşturan mezotel hücreleri ile tümör hücreleri arasında bağlanma gerçekleşir. Tümör hücreleri integrinlerle bağlanarak, mezotel hücrelerinde parçalanmaya neden olur ve böylece seroza altı doku invazyonu gerçekleşir. Bunun dışında serbest tümör hücreleri, doğrudan da hücre dışı matriks elemanları aracılığıyla omentumu infiltre edebilir (25).

Daha önce yukarıda bahsedildiği üzere, metastatik mide kanserli hastalarda, sistemik kemoterapi ile 8-14 aylık bir ortalama genel sağ kalım elde edilebilmektedir. Periton metastazı olduğu

durumlarda, sistemik kemoterapinin etkinliği azalmakta ve yanıt oranları %14-25' lerde kalmaktadır (9, 26, 27). Bu durumun nedeni intravenöz uygulanan kemoterapinin plazma - periton bariyeri nedeniyle periton dokusuna yeterince nüfuz edememesiyle ilgilidir (28).

Günümüzde, seçilmiş hastalarda sitoredüktif cerrahi ve periton boşluğuna kemoterapi uygulaması ile daha iyi sağ kalım sonuçları elde edilebilmektedir (29). Bu kombine tedavi şekilleri ile, periton metastazı olan mide kanserli hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranları %13-28 gibi değerlere ulaşabilmektedir. Bunun dışında, izole periton metastazı olan hastalarda, birincil tümör yerleşim yeri ameliyat ile çıkarıldığında, 18 aya kadar ulaşabilen ortalama genel sağ kalım süreleri elde edilmiştir (30-32).

Tan ve ark. (33) yapmış olduğu çalışmada, sistemik kemoterapi uygulanan metastatik mide kanserli hastalarda ortalama genel sağ kalım süresi 10.9 aydır. Periton metastazı varlığında bu süre 7 ay iken, izole periton metastazı varlığında ise 8.9 aydır. Thomassen ve ark. (34) periton metastazı olan hastalarda ortalama sağ kalım süresini 3.3 ay, izole periton metastazı olan hastalarda ise 4.6 ay olarak gösterdiler. Aynı çalışmada sistemik kemoterapi uygulanan periton metastatik hastalarda ortalama genel sağ kalım 7 ay iken, izole periton metastazı olan hastalarda ise bu süre 8 aydır.

Bizim çalışmamızda, periton metastazı olan hastalarda genel sağ kalım süresi, periton metastazı olmayan hastalara kıyasla daha kötü iken, progresyonsuz sağ kalım süresinde böyle bir durum söz konusu değildi. İzole periton metastazı olan hasta grubunda ise, hem genel hem de progresyonsuz sağ kalım farkı gösteremedik. Bunun muhtemel nedeni, progresyon sonrasında hastaların farklı sayıda ve sürede, çeşitli tedaviler almasının genel sağ kalım üzerindeki etkisi gibi görülmektedir. Bunun dışında, izole periton metastazı olan hastalarımızın, tüm hasta grubunun sadece %24,1'lik bölümünü oluşturması ve bu nedenle kıyaslanan iki grup arasındaki hasta sayısının oldukça farklı olması da genel ve progresyonsuz sağ kalım sürelerinin bu şekilde belirlenmesinin nedeni olabilir.

Periton metastazı olan hastalarımızın patolojik örneklerinde müsin varlığı, olmayan hastalara göre istatistiksel farklılık olmasada daha sık görülmekteydi (Tablo 4). Bu durum, literatürde müsinöz adenokarsinomlarda periton metastazı sıklığının artması bilgisiyle uyumludur (7, 23, 24).

Literatürde bazı çalışmalarda ECOG performans durumunun iyi (0-1) olması ile sağ kalım arasında bir ilişki gösterilememiştir. Buna rağmen pek çok çalışma da iyi ECOG performans durumuna (0-1) sahip olan metastatik mide kanserli hastaların, daha iyi genel ve progresyonsuz sağ kalım süresine sahip olduğunu ortaya koymuştur (35, 36). Bu durumun nedeni, bu hasta grubunda tedavi devamlılığı ve doz yoğunluğunun daha iyi olması, ikinci basamak kemoterapi alma oranlarının yüksek olması ile açıklanabilir (36, 37). Gerçekten de bizim çalışmamızda da ECOG performans durumu 0-1 olan hastaların tek değişkenli analizde, hem genel hem de hastaliksız sağ kalım süreleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzundu. Ancak çok değişkenli analizde, bu durum sadece progresyonsuz sağ kalım süresi için geçerliydi. Klinik olarak genel sağ kalım süreleri incelendiğinde ise, istatistiksel olmasa da klinik olarak anlamlı şekilde, performansı daha iyi olan hastaların genel sağ kalımları daha uzundu.

Metastatik mide kanserli hastalarda periton metastazı varlığı sık görülen bir durumdur ve kötü prognoz göstergesidir. Bu çalışmada, periton metastazı olan mide adenokarsinomlu hastaların genel sağ kalım sürelerinin, bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu ortaya konuldu. Bunun yanı sıra, tedavi öncesinde performans durumu daha iyi olan hastalarda, progresyonsuz sağ kalım süresi istatistiksel olarak anlamlı, genel sağ kalım süresi ise istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı bir şekilde daha iyi olduğu gösterildi. Periton metastazı olan hasta grubunda, tek başına sistemik kemoterapi uygulamasına ek olarak, kombine tedavi şekilleri (HIPEC, geleneksel intraperitoneal kemoterapi, primer tümör cerrahisi vb.), hastalığın tedavisinde gündeme gelmelidir. Konu ile ilgili daha geniş hasta katılımlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Teşekkür:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Nuriye Yıldırım Özdemir'e ve Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü hekimlerinden Sayın Dr. Gökmen Umut Erdem'e yardımları için teşekkürlerimi sunarım.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of University of Health Sciences Ankara Numune Training and Research Hospital.

**Informed Consent:** Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Acknowledgements:** I thank to Prof. Dr. Nuriye Yıldırım Özdemir from Department of Medical Oncology, Health Sciences University Ankara Numune Training and Research Hospital and Dr. Gökmen Umut Erdem from Department of Medical Oncology Derince Training and Research Hospital for their valuable helps.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians. 2011; 61: 69-90. [CrossRef]
2. Harewood GC. Treatment of gastric cancer. N England J Med 2006; 355: 1386. [CrossRef]
3. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J Clin Oncol 2012; 30: 3493-8. [CrossRef]
4. Buzzoni R, Bajetta E, Di Bartolomeo M, Miceli R, Beretta E, Ferrario E, et al. Pathological features as predictors of recurrence after radical resection of gastric cancer. Br J Surg 2006; 93: 205-9. [CrossRef]
5. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. Am J Surg 1999; 178: 256-62. [CrossRef]
6. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. Ann Surg 2004; 240: 808-16. [CrossRef]
7. Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. Anticancer Res 1994; 14: 2131-4.
8. Huang J, Zhao Y, Xu Y, Zhu Y, Huang J, Liu Y, et al. Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Oncotarget 2016; 7: 34824-31. [CrossRef]
9. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol 2008; 9: 215-21. [CrossRef]
10. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; 17: CD004064. [CrossRef]
11. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010; 376: 687-97. [CrossRef]
12. Ajani JA, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25: 3205-9. [CrossRef]
13. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 1996-2004. [CrossRef]
14. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 261-7. [CrossRef]
15. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional

- study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-81. [\[CrossRef\]](#)
  17. Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-33. [\[CrossRef\]](#)
  18. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 602-6. [\[CrossRef\]](#)
  19. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Taniguchi K, et al. Peritonectomy as a treatment modality for patients with peritoneal dissemination from gastric cancer. Multimodality therapy for gastric cancer: Springer; 1999. p. 71-80.
  20. Karve S, Lorenzo M, Liepa AM, Hess LM, Kaye JA, Calingaert B. Treatment Patterns, Costs, and Survival among Medicare-Enrolled Elderly Patients Diagnosed with Advanced Stage Gastric Cancer: Analysis of a Linked Population-Based Cancer Registry and Administrative Claims Database. *J Gastric Cancer* 2015; 15: 87-104. [\[CrossRef\]](#)
  21. Muro K, Cho JY, Bodoky G, Goswami C, Chao Y, Dos Santos LV, et al. Age does not influence efficacy of ramucirumab in advanced gastric cancer: subgroup analyses of REGARD and RAINBOW. *J Gastroenterology hepatol* 2017 Sep 29. doi: 10.1111/jgh.14007. [Epub ahead of print] [\[CrossRef\]](#)
  22. Pant S, Patel M, Kurkjian C, Hemphill B, Flores M, Thompson D, et al. A Phase II Study of the c-Met Inhibitor Tivantinib in Combination with FOLFOX for the Treatment of Patients with Previously Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Distal Esophagus, Gastroesophageal Junction, or Stomach. *Cancer Invest* 2017; 35: 463-72. [\[CrossRef\]](#)
  23. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-7. [\[CrossRef\]](#)
  24. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000 ; 88: 358-63. [\[CrossRef\]](#)
  25. Ceelen WP, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2009; 10: 72-9. [\[CrossRef\]](#)
  26. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3905-15. [\[CrossRef\]](#)
  27. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-7. [\[CrossRef\]](#)
  28. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 53-63. [\[CrossRef\]](#)
  29. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-8. [\[CrossRef\]](#)
  30. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20-6. [\[CrossRef\]](#)
  31. Rossi CR, Pilati P, Mocellin S, Foletto M, Ori C, Innocente F, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl Tumori* 2003; 2: S54-7.
  32. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, FallaR, Sawa T, Katayama K, et al. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996; 119: 437-44. [\[CrossRef\]](#)
  33. Tan HL, Chia CS, Tan GH, Choo SP, Tai DW, Chua CW, et al. Gastric peritoneal carcinomatosis - a retrospective review. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 121-8. [\[CrossRef\]](#)
  34. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134: 622-8. [\[CrossRef\]](#)
  35. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-55. [\[CrossRef\]](#)
  36. Shitara K, Muro K, Matsuo K, Ura T, Takahari D, Yokota T, et al. Chemotherapy for patients with advanced gastric cancer with performance status 2. *Gastrointest Cancer Res* 2009; 3: 220-4.
  37. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, Shirao K, Doi T, Sawaki A, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063-9. [\[CrossRef\]](#)



# Effectiveness of Titanium-Platelet-Rich Autograft: A Preliminary Report

Titanyum - Trombositten Zengin Fibrin Otogreftinin Etkinliği: Ön Bildiri

Fadime Nuhoğlu<sup>1</sup> , Betül Çakmak Tuğcu<sup>1</sup> , Mustafa Tunalı<sup>2</sup> , Hakan Özdemir<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Periodontology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Nuhoğlu F, Çakmak Tuğcu B, Tunalı M, Özdemir H. Effectiveness of Titanium-Platelet-Rich Autograft: A Preliminary Report. JAREM 2018; 8(2): 91-5. DOI: 10.5152/jarem.2018.1908

## ABSTRACT

**Objective:** The present study aimed to evaluate the effectiveness and reliability of titanium-platelet-rich fibrin (T-PRF) autograft implantation in patients who underwent this treatment method.

**Methods:** Our study included patients who underwent titanium-platelet-rich membrane autograft implantation at our clinic for the management of primary pterygium. Demographic characteristics of patients, size of the pterygium as determined during pre- and postoperative biomicroscopic examinations, presence of granulation tissue, recurrence, corneal, and other complications, condition of the implanted graft, and conjunctival epithelization were evaluated. The absence of recurrence was considered as a criterion of success.

**Results:** Twelve eyes belonging to total 12 patients (men, 5 and women, 7) with a mean age of 52.1±12.6 (range, 30–75) years and mean follow-up period of 2.91±1.37 (range, 1–5) months were included in the study. The follow-up period of total 8 cases exceeded 3 months. Recurrence was observed in 2 (16.6%) cases.

**Conclusion:** Because no complications were observed our study, this new surgical technique was considered reliable. Based on our preliminary reports, T-PRF autograft technique can be used as an alternative to other surgical techniques.

**Keywords:** Titanium-platelet-rich fibrin, autograft, pterygium

## ÖZ

**Amaç:** Pterijum nedeniyle titanyum- trombositten zengin fibrin (T-PRF) otogreft uygulaması yapılan hastalarda bu tedavi yönteminin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek.

**Yöntemler:** Çalışmaya kliniğimizde primer pterijum nedeniyle titanyum-platelet rich fibrin membran otogreft uygulaması yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, cerrahi öncesi ve sonrası kontrollerde biyomikroskopik muayenede pterijum boyutu, granülasyon dokusu varlığı, nüks varlığı, uygulanan greftin durumu, konjonktival epitelizasyon, korneal ve diğer komplikasyonların varlığı değerlendirildi. Nüks olmaması başarı kriteri olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 12 hastanın 12 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların 5'i erkek 7'si kadındır. Hastaların yaş ortalaması 52,1±12,6 (30-75) dir. Hastaların ortalama takip süresi 2,91±1,37 (1-5) aydır. Toplam 8 olgunun takip süresi 3 ayı geçmiştir. Toplam 2 (%16,6) olguda nüks görülmüştür.

**Sonuç:** Çalışmamızda komplikasyon görülmemesi nedeniyle bu yeni cerrahi tekniğin, güvenilir olduğu gözlenmiştir. Erken sonuçlarımıza göre, pterijum cerrahisinde T-PRF otogreft tekniği diğer cerrahi tekniklere alternatif olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** Titanyum-trombositten zengin fibrin, otogreft, pterijum

**ORCID IDs of the authors:** F.N. 0000-0002-4796-091X; B.Ç.T. 0000-0003-2858-6130; M.T. 0000-0002-1251-3431; H.Ö. 0000-0001-6426-3801.

## INTRODUCTION

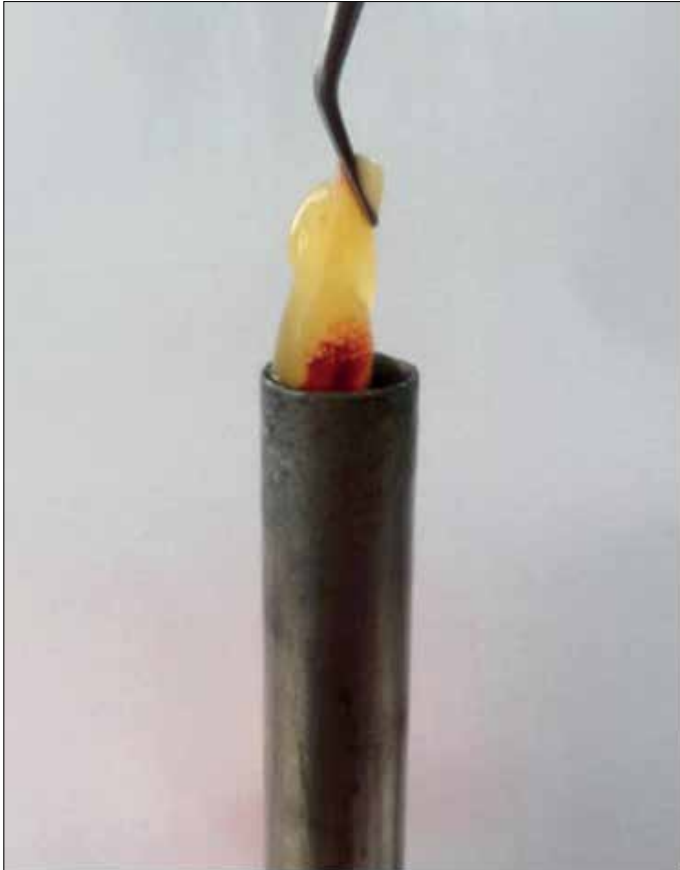
Pterygium is a degenerative, proliferative ocular surface disease characterized by fibrovascular extension of the conjunctiva over the cornea. It progresses slowly and courses with periods of inflammatory episodes and inactive periods. Clinically, the prevalence of pterygium ranged between 4% and 31% (1–4). The etio-pathogenesis of pterygium has not been completely elucidated (5, 6).

The pathology of pterygium is characterized by conjunctivalization, chronic inflammation, cellular proliferation, remodeling of

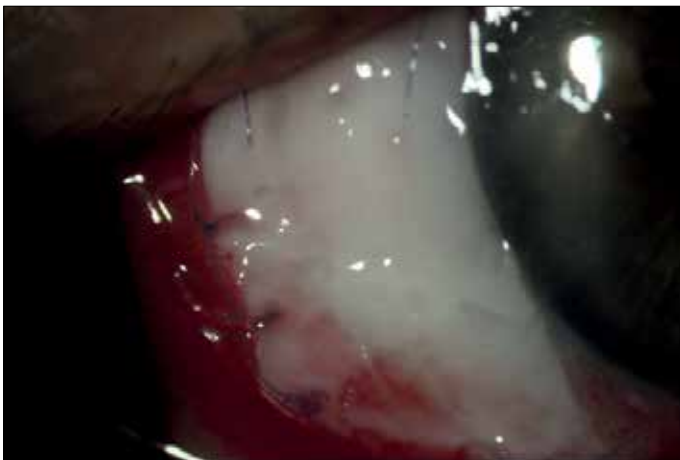
the connective tissue, and neovascularization. Several molecules, including fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF), tumor necrosis factor (TNF), cytokines, and matrix metalloproteinases, play roles in this active and invasive process (7, 8).

The main treatment for pterygium is surgery, and the basic objective is the prevention of recurrence. However, the most effective technique has not been precisely determined (9, 10). The oldest method used for pterygium surgery is the bare sclera technique. Implantation of conjunctival autograft, limbal conjunctival auto-





**Figure 1.** Preparation of titanium-platelet-rich fibrin



**Figure 2.** Appearance at postoperative day 1

graft, and amniotic membrane has been applied as surgical treatment. Combination treatments with chemotherapy, anti-vascular endothelial growth factor inhibitor (VEGF<sub>i</sub>), and radiotherapy have been integrated with these techniques to increase the success rates of surgical treatments (11).

Choukroun developed a platelet-rich fibrin (PRF) that contained intensive amounts of leukocytes and platelets (12). In this method, blood samples are placed in a glass tube and are centrifuged without adding any anticoagulant or cattle thrombin (13, 14). Some studies noted that blood prepared in a glass tube is acti-

vated with silica and that its fibrin content may have some side effects (15). Tunali et al. (16) eliminated the adverse effects of silica by preparing L-PRF with titanium (titanium-platelet-rich fibrin, T-PRF). In histomorphometric analyses, it has been demonstrated that T-PRF has a tight fibrin network, and in vivo studies have displayed longer resorption times than Choukroun's autogenous fibrin. Ustaođlu et al. (17) demonstrated the favorable effects of the T-PRF membrane on the healing of palatal mucosa wounds.

In a study performed by Can et al. (18) on rabbits, the favorable effects of PRF, which they had prepared in a glass tube on conjunctival healing had been demonstrated. The previous study suggested that this autograft can be used in the surgical treatment of pterygium. In our literature review, we could not find any study performed with T-PRF autograft in the treatment of pterygium surgery. Therefore, the present study aimed to determine the effectiveness and success of using T-PRF in the surgical treatment of pterygium.

## METHODS

Bezmi Alem Vakıf University School of Medicine ethics committee approval and informed written consent of the patients were obtained. Routine ophthalmologic examinations of the patients were performed and the patients were informed about the operation.

All cases operated between December 2016 and May 2017 using T-PRF autograft technique were included in the study. Pterygia exceeding the limbus for >1 mm were operated. Patients with recurrent pterygia and other eye diseases were excluded from the study. Cases with positive hepatitis markers and human immunodeficiency virus were also excluded from the study. All cases were handled by the same surgeon.

The patients were controlled at postoperative days 1, 3, 7, and 10, weeks 2 and 4, and then at monthly intervals. At control visits, the cornea and graft were biomicroscopically examined. The presence of recurrence and complications was recorded.

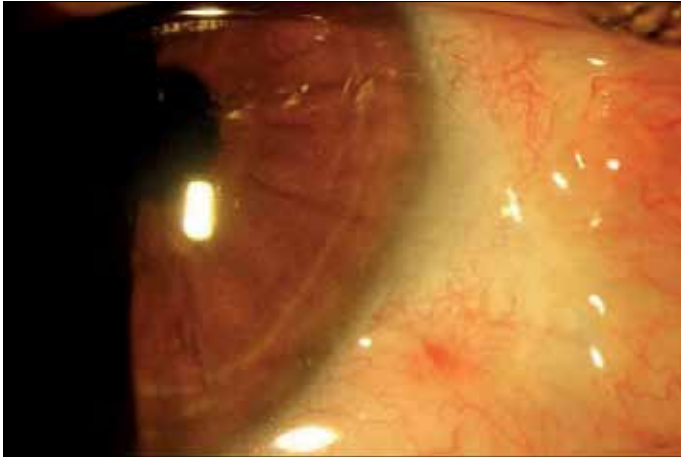
### Preparation of T-PRF

Before preparation of the defect site for operation, blood samples drawn in one attempt using a 20 ml syringe were transferred equally at once into two Grade IV sterile titanium tubes. The tubes were reciprocally placed into the IntraSpin L-PRF centrifuge system and centrifuged at 2,700 rpm for 12 min at room temperature. PRF clot was removed from the tubes using sterile forceps (Figure 1). It was meticulously separated from the underlying layer of red blood cells. Buffy coat portions of PRFs were removed from serum using a PRF Box, and a homogenous membrane was obtained.

The membranes obtained were stabilized using a disc and were measured using digital calipers. The arithmetic mean of the measured values was calculated to estimate the mean thickness of the graft.

### Surgical Technique

Local anesthesia was applied through a lidocaine injection containing 0.1–0.2 mL 2% epinephrine into the main body of the pterygium. Under an operating microscope, the pterygium was dissected at the level of the limbus using Westcott scissors. The pterygium tissue was separated from the cornea using a cres-



**Figure 3.** Appearance at postoperative month 1



**Figure 4.** Appearance at postoperative month 2

cent knife. Residual tissues on the cornea were meticulously and completely cleansed. For all patients, a diamond-tipped burr was used to smooth out the cornea. The pterygium tissue separated from the cornea was removed using conjunctival scissors together with the underlying Tenon capsule. Bleeding foci (if any) were cauterized using bipolar wet field cautery. The prepared T-PRF was covered over the sclera not exceeding the limbus and was sutured to the conjunctiva with 8/0 polyglactin sutures (Figure 2).

Eyes of all patients were covered using eye bandages after surgery until the corneal epithelium healed. Postoperatively, the patients were given topical tobramycin (3.00 mg/mL), prednisolone sodium phosphate (1%), sodium hyaluronate as a lubricant (0.150 g/100 mL) four times a day, and carbomer (2 mg/1 g) at night before sleeping. Steroids were used for 8 weeks, and other drugs for 1 week. The sutures were removed at postoperative week 2.

## RESULTS

Twelve eyes of total 12 patients (men, 5 and women, 7) were included in the study. The mean age of the patients was  $52.1 \pm 12.6$  (30–75) years. The mean follow-up period of the patients was  $2.91 \pm 1.37$  (1–5) months. The follow-up period of total 8 cases exceeded 3 months. Recurrence was observed in total 2 (16.6%) cases. Recurrences were observed in 1 case at month 4 and in another case with temporal pterygium at month 3 of the follow-up period.

The T-PRF membrane thickness was  $0.81 \pm 0.23$  mm. The T-PRF membrane was resorbed at a mean period of  $8.41 \pm 1.37$  days. In 3 cases, resorption of autograft was observed before completion of conjunctivalization. As a result of early resorption, development of the bare sclera was observed. In other cases, completion of conjunctival epithelization was seen. No complications were observed in any case (Figures 3, 4).

## DISCUSSION

The main objective of all surgical techniques performed for pterygia was to eliminate the pterygium tissue and to relieve cosmetic and optic problems. Modifying classical techniques and the search for the development of techniques for these methods have prevented the development of recurrence, which is the greatest problem in the treatment of pterygium. Besides, trying to reconstruct tissue that yields the best cosmetic outcomes that cannot be achieved with classical methods has also been a part of this research.

In the literature, recurrence rates of up to 38%–88% have been reported for the bare sclera technique (19, 20). A scarce number of studies about simple conjunctival closure technique have been cited in literature, and recurrence rates ranging between 2% and 69% have been reported (21, 22). However, the safety of the conjunctival flap technique with lower recurrence rates has been indicated in literature (23). Reported recurrence rates ranged between 1% and 15% (24–26). In literature, the success rates of conjunctival autograft were reported between 5% and 30% (11, 27–36); however, for limbal conjunctival autograft technique, recurrence rates varying between 0% and 15% have been indicated (37–41).

Recurrence rates ranging from 4% to 60% have been reported with the use of an amniotic membrane, which has anti-inflammatory and antiangiogenic effects (42, 43) in pterygium surgery. The use of an amniotic membrane was reported to be more appropriate, particularly in patients with recurrent pterygium who also need glaucoma surgery (44). We believe that the amniotic membrane is an allograft, whereas T-PRF has the advantage of being an autograft. Therefore, T-PRF can replace the amniotic membrane in techniques wherein the use of an amniotic membrane is indicated. Further studies are needed to clarify this issue.

Mitomycin C (MMC) used to decrease recurrence in pterygium surgery also decreases tissue proliferation and fibroblastic activity. When MMC is used, recurrence rates change between 0% and 40% (11). The T-PRF membrane we used can be combined with similar additional treatments. In two patients with recurrent pterygium who were not included in our study, we applied T-PRF together with MMC without any subsequent complication, thereby assuring conjunctival epithelization. In cases with recurrent pterygium, MMC–T-PRF combination is being used in a separate study.

Titanium-platelet-rich fibrin (T-PRF) developed by Tunali et al. (16) was first tested in an animal model, and its effectiveness on the healing of connective tissue was investigated. T-PRF used in rabbits persisted at postoperative day 10. It was resorbed at postoperative day 15 and demonstrated a very good regenerative potential with bone calluses and newly formed connective tissue. In

our study, early resorption was observed as a disadvantage. The natural characteristics of a teardrop may be the cause of early resorption in addition to the thickness of the membrane. Early resorption causes the formation of bare sclera. The bare sclera increases recurrence rates (19, 20). Revisions in surgical technique aiming to prolong resorption time of the autograft are thought to further decrease recurrence rates.

In recent studies, the correlation between angiogenic growth factors such as VEGF, basic fibroblast growth factor, TGF- $\beta$ , and PDGF and formation, and recurrence of pterygium has been demonstrated (45–47). Some studies tended to demonstrate that limbal stem cell failure is the main impairment in the pathogenesis of pterygium (11).

L-PRF contains PDGF, TGF- $\beta$ , insulin-like growth factor, VEGF, fibroblast-derived growth factor, and epidermal growth factor. Leukocytes trapped in the fibrin matrix secrete some inflammatory and wound healing cytokines (interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, and TNF- $\alpha$ ) (48).

Maturation and healing of the soft tissue are realized via angiogenesis, immune control, utilization of the stem cells in circulation, and epithelial closure of the wound site. The effect of the fibrin matrix structure on angiogenesis may be explained by a three-dimensional fibrin gel structure and by the simultaneous activation of the cytokines it contains. Its main angiogenesis is realized by the action of fibroblast growth factor, VEGF, and PDGF, which are soluble factors in the fibrin gel (49).

In an animal study conducted in 2015, Tunalı et al. (50) investigated the effect of T-PRF on bone healing and reported that new bone maturation rate as for new bone formation in the defects induced in rabbit calvaria is at its highest statistically significant level when compared with other groups. Besides, newly formed bone retained its original form. This phenomenon suggested that L-PRF may be using tissue memory. Different studies are needed on this subject. We believed that by using T-PRF in pterygium surgery, conjunctivalization might terminate at the limbal border zone.

In conjunctivoplasty, T-PRF autografts provide adequate membranous closure in pterygium surgery. It may offer an advantage, particularly in filtration surgery by leaving the conjunctival space intact. In this surgery that is performed without impairing intact conjunctival tissue, a decrease was observed in the duration of surgery. This technique facilitates harvesting tissues nearby rather than at distant regions.

## CONCLUSION

Our study is still ongoing. The increase in the number of cases will yield more clear-cut outcomes. We wanted to share our preliminary outcomes. Based on our early-phase outcomes, T-PRF can be used in pterygium surgery. Conduction of large-scale studies and development of the technique are needed to determine the effectiveness and reliability of this new technique.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakif University School of Medicine.

**Informed Consent:** Written patient consent was obtained from patients participating in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – F.N.; Design – B.Ç.T.; Supervision – H.Ö.; Resources – M.T.; Materials – F.N.; Data Collection and/or Processing – F.N.; Analysis and/or Interpretation – F.N.; Literature Search – F.N.; Writing Manuscript – F.N.; Critical Review – H.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declare that there is no financial support for this study

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakif Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – F.N.; Tasarım – B.Ç.T.; Denetleme – H.Ö.; Kaynaklar – M.T.; Malzemeler – F.N.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – F.N.; Analiz ve/veya Yorum – F.N.; Literatür Taraması – F.N.; Yazıyı Yazan – F.N.; Eleştirel İnceleme – H.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek olmadıklarını beyan etmişlerdir

## REFERENCES

1. Verlee DL. Ophthalmic survey in the Solomon Islands. *Am j Ophthalmol* 1986; 66: 304. [CrossRef]
2. Saw SM, Tan D. Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiol* 1999; 6: 219-28. [CrossRef]
3. Rojas Jr, Malaga H. Pterygium in Lima, Peru. *Ann Ophthalmol* 1986; 18: 147-9.
4. Forsius H, Maertens K, Fellman J. Changes of the eye caused by the climate in Rwanda, Africa. *Ophthalmic Epidemiol* 1995; 2: 107-13. [CrossRef]
5. Hill JC, Maske R. Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989; 3: 218-26. [CrossRef]
6. Mohammed I. Treatment of pterygium. *Ann Afr Med* 2011; 10: 197-203. [CrossRef]
7. Di Girolamo N, Chui J, Coroneo MT, Wakefield D. Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factors, and matrix metalloproteinases. *Prog Retin Eye Res* 2004; 23: 195–228. [CrossRef]
8. Tekelioglu Y, Turk A, Avunduk AM, Yulug E. Flow cytometrical analysis of adhesion molecules, T-lymphocyte subpopulations and inflammatory markers in pterygium. *Ophthalmologica* 2006; 220: 372–8. [CrossRef]
9. Detorakis ET, Spandidos DA. Pathogenetic mechanisms and treatment options for opthalmic pterjium: trends and perspectives. *Int J Mol Med* 2009; 23: 439–47. [CrossRef]
10. Nuhoğlu F, Özdemir FE, Sarıcı K, Abul D. New Limboconjunctival Flap Technique in the Surgical Treatment of Primary Pterygium: A Preliminary Report. *JAREM* 2015; 5: 17-21. [CrossRef]
11. Hacıođlu D, Erdöl H. Developments and current approaches in the treatment of pterygium. *Int Ophthalmol* 2017; 37: 1073-8. [CrossRef]
12. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. An opportunity in peri-implantology: the PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62.
13. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 37-44. [CrossRef]


14. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 45-50. [\[CrossRef\]](#)
15. O'Connell SM. Safety issues associated with platelet-rich fibrin method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 587-93. [\[CrossRef\]](#)
16. Tunalı M, Özdemir H, Kucukodaci Z, Akman S, Firatlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51: 438-43. [\[CrossRef\]](#)
17. Ustaoglu G, Ercan E, Tunalı M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand* 2016; 74: 558-64. [\[CrossRef\]](#)
18. Can ME, Çakmak HB, Dereli Can G, Ünverdi H, Toklu Y, Hücemenoglu S. A Novel Technique for Conjunctivoplasty in a Rabbit Model: Platelet-Rich Fibrin Membrane Grafting. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 1965720. [\[CrossRef\]](#)
19. Alpay A, Uğurbas S, Erdoğan B. Comparing techniques for pterygium. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 69-74.
20. Ozer A, Yildirim N, Erol N, Yurdakul S. Long-term results of bare sclera, limbal-conjunctival autograft and amniotic membrane graft techniques in primary pterygium excisions. *Ophthalmologica* 2009; 223: 269-73. [\[CrossRef\]](#)
21. Anduze AL. Merest sclera technique for primary pterygium surgery. *Ophthalmic Surg* 1989; 20: 892-4.
22. Riordan-Eva P, Kielhorn I, Ficker LA, Steele AD, Kirkness CM. Conjunctival autografting in the surgical management of pterygium. *Eye* 1993; 7: 634-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Kenyon KR, Wagoner MD, Hettinger ME. Conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 1985; 92: 1461-70. [\[CrossRef\]](#)
24. Lei G. Surgery for pterygium using a conjunctival pedunculated flap slide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 33-4. [\[CrossRef\]](#)
25. Akura J, Kaneda S, Matsuura K, Setogawa A, Takeda K, Honda S. Measures for preventing recurrence after pterygium surgery. *Cornea* 2001; 20: 703-7. [\[CrossRef\]](#)
26. Hirst LW. The treatment of pterygium. *Surv Ophthalmol* 2003; 48: 145-80. [\[CrossRef\]](#)
27. Lewallen S. A randomized trial of conjunctival autografting for pterygium in the tropics. *Ophthalmology* 1989; 96: 1612-4. [\[CrossRef\]](#)
28. Allan BD, Short P, Crakford GJ, Barret GD, Constable IJ. Pterygium excision with conjunctival autografting: an effective and safe technique. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 698-703. [\[CrossRef\]](#)
29. Ti SE, Chee SP, Dear KB et al. Analysis of variation in success rates in conjunctival autografting for primary and recurrent pterygium. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 385-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Kmiha N, Kamoun B, Trigui A, Jelliti B, Fourati M, Chaabouni M. Effectiveness of conjunctival Int Ophthalmol 123 autograft transplantation in pterygium surgery. *J Fr Ophtalmol* 2001; 24: 729-32.
31. Seid A, Bejiga A. Free conjunctival autograft in the management of advanced primary and recurrent pterygia. *East Afr Med J* 2000; 77: 588-91.
32. Chaidaroon W, Wattananikorn S. Conjunctival autograft transplantation for primary pterygium. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 111-5.
33. Huerva V, March A, Martinez-Alonso M, Muniesa MJ, Sanchez C. Pterygium surgery by means of conjunctival autograft: long term follow-up. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75: 251-5. [\[CrossRef\]](#)
34. Varssano D, Shalev H, Lazar M, Fischer N. Pterygium excision with conjunctival autograft: true survival rate statistics. *Cornea* 2013; 32: 1243-50. [\[CrossRef\]](#)
35. Kocamis O, Bilgeç M. Evaluation of the recurrence rate for pterygium treated with conjunctival autograft. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252: 817-20. [\[CrossRef\]](#)
36. Koranyi G, Seregard S, Kopp ED. The cut-and-paste method for primary pterygium surgery: long-term followup. *Acta Ophthalmol Scand* 2005; 83: 298-301. [\[CrossRef\]](#)
37. Oguz H. Inferior limbal conjunctival autograft transplantation for recurrent pterygium. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 108-9.
38. Al-Fayez MF. Limbal versus conjunctival autograft transplantation for advanced and recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2002; 109: 1752-5. [\[CrossRef\]](#)
39. Malik KP, Goel R, Gutpa A, Gupta SK, Kamal S, Mallik VK, et al. Efficacy of sutureless and glue free limbal conjunctival autograft for primary pterygium surgery. *Nepal J Ophthalmol* 2012; 4: 230-5. [\[CrossRef\]](#)
40. Al Fayez MF. Limbal-conjunctival versus conjunctival autograft transplant for recurrent pterygia: a prospective randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 11-6. [\[CrossRef\]](#)
41. Masters JS, Harris DJ Jr. Low recurrence rate of pterygium after excision with conjunctival limbal autograft: a retrospective study with long-term follow-up. *Cornea* 2015; 34: 1569-72. [\[CrossRef\]](#)
42. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 235-40. [\[CrossRef\]](#)
43. Shimazaki J, Kosaka K, Shimmura S, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation with conjunctival autograft for recurrent pterygium. *Ophthalmology* 2003; 110: 119-24. [\[CrossRef\]](#)
44. Luanratanakorn P, Ratanapakorn T, Suwan-Apichon O, Chuck RS. Randomised controlled study of conjunctival autograft versus amniotic membrane graft in pterygium excision. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1476-80. [\[CrossRef\]](#)
45. Di Girolamo N, Kumar RK, Coroneo MT, Wakefield D. UVB-mediated induction of interleukin-6 and -8 in pterygia and cultured human pterygium epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3430-7.
46. Nolan TM, DiGirolamo N, Sachdev NH, Hampartzoumian T, Coroneo MT, Wakefield D. The role of ultraviolet irradiation and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in the pathogenesis of pterygium. *Am J Pathol* 2003; 162: 567-74. [\[CrossRef\]](#)
47. Di Girolamo N, Wakefield D, Coroneo MT. UVB-mediated induction of cytokines and growth factors in pterygium epithelial cells involves cell surface receptors and intracellular signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47: 2430-7. [\[CrossRef\]](#)
48. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 51-5. [\[CrossRef\]](#)
49. Edel A. Clinical evaluation of free connective tissue grafts used to increase the width of keratinised gingiva. *J Clin Periodontol* 1974; 1: 185-96. [\[CrossRef\]](#)
50. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodaci Z, Ezirganlı S, Barış E, Akman S, et al. A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF). *Gulhane Tıp Derg* 2015; 57: 102-6. [\[CrossRef\]](#)





# Evaluation of the Parameters that Affect the Cost of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy

Laparoskopik Sleeve Gastrektomi Ameliyatının Maliyetini Etkileyen Parametrelerin Değerlendirilmesi

Abdullah Şişik 

Clinic of General Surgery, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Şişik A. Evaluation of the Parameters that Affect the Cost of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. JAREM 2018; 8(2): 96-100. DOI: 10.5152/jarem.2018.1966

## ABSTRACT

**Objective:** Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is an easy and safe surgical procedure with effective results. The cost of an LSG surgery can be influenced by many parameters and the medical supplies used. In this study, we aimed to determine the parameters affecting the cost of this procedure and whether it is a cost-effective procedure for hospitals.

**Methods:** Laparoscopic sleeve gastrectomy performed in a public hospital during 2016 were retrospectively reviewed. Parameters such as age, sex, body mass index, the length of hospitalization, the postoperative need for a follow-up in an intensive care unit (ICU), and the presence of complications were determined. In addition, all expensive items incurred during LSG procedure, their costs, and the amount of invoicing for the Social Insurance Institution were determined. The patients whose procedural costs and invoiced amounts exceeded 80 percentiles constituted an increased cost and increased billing group, and those under 80 percentile constituted a normal cost and normal billing group. The parameters were compared between the increased and normal groups.

**Results:** A total of 121 patients (10 males and 111 females) were included in the study. The mean age was 38.7 years, and the mean body mass index was 47.6 kg/m<sup>2</sup>. There were 95 patients in the normal cost group, 26 in the increased cost group, 96 in the normal billing amount group, and 25 in the increased bill amount group. It was found that seven complicated patients were in the increased bill amount group, and six of seven were also in the increased cost group (p=0.001). In the increased bill amount and increased cost groups, the length of hospitalization was 14.3±19.7 and 14.4±19.7 days, respectively (p=0.001). There was no significant difference between the groups in terms of age, sex, body mass index, and ICU need (p>0.05).

**Conclusion:** The development of complications after LSG and the increased length of hospitalization increase the procedural cost. There is no correlation between cost increase and patient variables. Therefore, the factors affecting cost increase should be considered as unpredictable conditions.

**Keywords:** Obesity, laparoscopic sleeve gastrectomy, cost analysis

## ÖZ

**Amaç:** Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG), etkili sonuçlar veren kolay ve güvenli bir cerrahi prosedürdür. LSG ameliyatının maliyeti kullanılan tıbbi malzemelerin yanı sıra pek çok parametreden etkilenebilmektedir. Bu çalışmada, bu işlemin maliyetini etkileyen faktörleri ve hastanelerde maliyet etkin bir yöntem olup olmadığını belirlemek amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Bir kamu hastanesinde 2016 yılında yapılan LSG operasyonları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi, hastanede kalış süresi, postoperatif yoğun bakım ünitesinde izlem gereksinimi ve komplikasyon varlığı parametreleri belirlendi. Buna ek olarak, LSG prosedürü sırasında oluşan tüm maliyetler ve sosyal sigorta kurumuna faturalama tutarları belirlendi. Maliyet ve faturalandırılmış tutarı 80 persentilin üstünde kalan hastalar "artmış maliyet" ve "artmış fatura tutarı" şeklinde gruplandı. Seksen persentilin altındaki hastalar da "normal maliyet" ve "normal fatura tutarı" şeklinde gruplandı. Artmış ve normal gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda izlem gereksinimi ve komplikasyon varlığı karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 121 hasta (10 erkek, 111 kadın) dahil edildi. Yaş ortalaması 38,7 bulundu. Ortalama vücut kitle indeksi 47,6 idi. Normal maliyet grubunda 95, artmış maliyet grubunda 26, normal fatura tutarı grubunda 96 ve artmış fatura tutarı grubunda da 25 hasta yer aldı. Komplikasyon gelişen 7 hastanın tamamının artmış fatura tutarı grubunda ve 6'sının da artmış maliyet grubunda yer aldığı saptandı (p=0,001). Artmış fatura tutarı grubunda ve artmış maliyet grubunda hastanede kalış süresi sırasıyla 14,3±19,7 ve 14,4±19,7 gün saptandı (p=0,001). Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve yoğun bakım ihtiyacı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

**Sonuç:** Laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası komplikasyon gelişimi ve buna bağlı artan yatış süresi işlemin maliyetini artırmaktadır. Hastaya ait değişkenlerle maliyet artışının ilişkisi saptanmamıştır. Bu sebeple maliyet artışını etkileyen faktörler öngörülemez durumlar olarak düşünülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Obezite, laparoskopik sleeve gastrektomi, maliyet analizi

ORCID ID of the author: A.Ş. 0000-0002-7500-8651.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Abdullah Şişik,  
E-mail: abdullahsisik@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 29.01.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 26.02.2018  
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2018.1966



## INTRODUCTION

Bariatric surgery provides long-term weight loss, reduces the incidence of obesity-related diseases, and improves survival. Surgical treatment results in a 50% reduction in excess weights (1). Obesity-related diseases may also be treated by bariatric surgery with excess weight loss (2, 3). Bariatric procedures work by restriction, malabsorption, and hormonal effects. The mortality rates in bariatric surgery are in the range of 0.3%–0.6% (4). Currently, the most common procedures are laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) and Roux-en-Y gastric bypass (5, 6). Bariatric procedures are the most effective method for the treatment of morbid obesity. Patients' gains are further increased by the removal of additional diseases, including Type 2 diabetes, lipid disorders, and hypertension. As a result, the mortality rates due to these comorbid diseases are reduced, and the life span of the patients is prolonged.

In an LSG surgery, which is a bariatric procedure, medical devices (staples, sealing devices, laparoscopic trocars, and laparoscopic hand tools) must be used. Considering that comorbid conditions are more frequently seen in LSG-treated patients, these patients may require a postoperative follow-up in the intensive care unit (ICU). The need for blood product transfusions, percutaneous drainage procedures, stenting procedures, and re-operation interventions may arise in cases wherein complications, including leakage or bleeding, postoperatively develop. All of these can be considered as the parameters that affect procedural cost (7, 8).

Hospital administrators cannot determine the fees for services offered in hospitals, which renders them to control expenses. The use of several materials in hospitals will help understand this difficulty. Managers aim to provide quality services at increasing costs by setting new strategies (9). Concepts such as quality, efficiency, and cost should be considered while providing health services that are inexpensive, consumer demand-based, and beneficial to the society. (10, 11). Many countries have recently made new arrangements for health care costs (12-14). The factors affecting the costs of hospital enterprises are the capacity and capacity utilization of the hospital, technological condition used,

the intensity of the population served, the quality of the service, the reputation of the hospital, the number of employees, and financial income source (13, 14).

In this study, we aimed to investigate the cost analysis of LSG operations performed in 2016 in a public hospital.

## METHODS

A descriptive study was planned. The study was performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) guidelines were used while reporting this observational study (15).

### Patient Selection

Patients who underwent LSG for obesity between January 2016 and December 2016 were retrospectively analyzed from the hospital registry system. It has been learned that LSG is paid as all-inclusive by Social Insurance Institution (SII) and that some medical supplies can also be separately billed. Patients' demographic characteristics (age, sex, and body mass index [BMI]), the length of hospitalization, and the costs of medical supplies, medications, laboratory, radiological and pathological examinations, and transfused blood products were recorded. Additionally, the amounts billed to SII by the hospital were recorded. The all-inclusive payment made by SII was also recorded. All the amounts were summed and the total cost and total invoice amounts were obtained. "Increased cost" and "increased bill amount" were defined as the main outcome variables. The cost and billing amounts above 80 percentile were defined as "increased" (7). With this method, two groups were formed based on the cost and bill amount, and each of them was also categorized as "increased" or "normal." The age, sex, BMI, the length of hospitalization, the need for a postoperative follow-up in ICU, and the presence of complications were compared among these groups.

For LSG operations, it was determined that SII made the all-inclusive payment that includes the expenses of personnel, medical supplies, medications, laboratory, radiological and pathological

**Table 1. Descriptive statistics of the patients**

n=121						
Sex						
Male	10					
Female	111					
	Mean±SD	Min–Max	Percentiles			
Age	38.7±10.8	19–62				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	47.6±5.6	40–68				
Length of hospitalization (day)	6.9±10.2	3–71				
			25	50	75	80
Total billing amount (TL)	6095,7±3586,7	3410,0–28427,6	4443,7	5408,8	6212,8	6575,7
Total cost amount (TL)	3633,5±3520,3	1424,1–22775,9	2188,8	3009,4	3965,3	4120

BMI: body mass index, SD: standard deviation, Min–Max: minimum–maximum

examinations, and transfused blood products. The amount of this payment was 3410 Turkish Liras (TL) per operation. In addition, it was determined that the refunds were separately received by invoicing the staples, sealing devices, and some additional medicines other than the all-inclusive payment. The patients who postoperatively needed a follow-up in the ICU would also be billed for the expenses of medications, laboratory and radiological examinations, and transfused blood products. In our study, the costs of surgical hand tools and retractors used in the surgery, laparoscopic imaging, and insufflation systems were disregarded. Moreover, personnel expenses were not included in the costs because it was not possible to collect the information about personnel expenses from the hospital registry system. Bed charges were also not included in the total cost and bill amount.

According to the average exchange rates of the year 2016, one United States dollar was determined as 3.02 TL.

### Statistical Analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation or number and percentage. The patients with increased or normal cost and invoice amounts were compared using the Student's t-test

**Table 2. Analysis of the patients who were enrolled in the ICU and who had complications**

Number of patients requiring ICU	11
Length of ICU (day) (median (min-max))	2 (2-3)
Complication	7
Leakage	4
Stenosis	1
Suspect of leakage (intra-abdominal collection)	2
ICU: Intensive care unit	

or Mann-Whitney U-test for continuous variables and using the chi-square or Fischer's exact test for categorical variables. Logistic regression models were used to examine the contribution of other factors such as increased costs. P-values of  $<0.05$  were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Comp.; version 20, Armonk, NY, USA).

### RESULTS

During the study, 121 patients underwent LSG due to obesity. There were 10 males and 111 females. The average age was 38.7 (19-62) years; the mean BMI was 47.6 (40-68); and the mean length of hospitalization was 6.9 (3-71) days. When the total cost and total invoice amounts were examined, the average cost and total invoice were 3633.5 TL and 6095 TL, respectively. It was determined that the amount that corresponds to the 80<sup>th</sup> percentile for the total cost and total billing were 4120 TL and 6575.7 TL, respectively. The patients with a cost above 4120 TL were included in the increased cost group, and those billed above 6575.7 TL were included in the increased bill amount group (Table 1).

Postoperatively, 11 patients were enrolled in ICU. The median duration of stay in the ICU was 2 (2-3) days. Seven patients had complications; four of these had complications such as leakage from the staple line, one had stenosis, and two had intra-abdominal collections wherein a certain leakage were not evaluated (Table 2).

It was observed that there was a difference of approximately 2420 TL between the cost and billed amount in the standard operation period. Since personnel and bed costs were not included, these expenses were also covered in this amount.

In the analysis of the effect of the parameters on the groups wherein the cost and billing amounts were over 80 percentile, a longer hospital stay and the presence of complication (s) were found to be statistically significant. Age, sex, BMI, and ICU need did not affect the increased billing amount and increased cost (Table 3).

**Table 3. Comparison of groups according to cost and billing amounts**

	Normal Billing Amount (n=94)	Increased Billing Amount (n=27)	p	Normal Cost (n=95)	Increased Cost (n=26)	p
Age	39.04 $\pm$ 10.9	37.7 $\pm$ 10.6	0.563	38.6 $\pm$ 11.4	39.4 $\pm$ 8.7	0.747
Gender						
Male	8	2	1	87	24	1
Female	86	25		8	2	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	47.8 $\pm$ 5.6	47 $\pm$ 5.4	0.509	47.9 $\pm$ 5.7	46.4 $\pm$ 4.8	0.215
Length of hosp. stay (day)	4.84 $\pm$ 2.1	14.3 $\pm$ 19.7	0.001	4.9 $\pm$ 2.95	14.4 $\pm$ 19.7	0.001
ICU requirement						
Yes	6	5	0.670	6	5	0.570
No	88	22		89	21	
Complication						
Yes	0	7	0.001	1	6	0.001
No	94	20		94	20	

BMI: body mass index, ICU: intensive care unit

## DISCUSSION

The financial burden of obesity and obesity-related diseases cannot be underestimated. The cost of treating obesity-related diseases, including hypertension, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular system diseases, is very high. This cost negatively affects the society by affecting the gross national product (16, 17). Along with the treatment of obesity, the number of several obesity-related systemic diseases is also decreasing. None of the non-surgical methods involved in the treatment of obesity are as effective as surgical treatment (18). Among the surgical treatment methods, LSG is a procedure with proven efficacy and safety (19). In this study, we aimed to reveal the cost analysis of the LSG procedure and investigated the effects of age, sex, BMI, ICU requirement, and the presence of complication on the increased costs of the procedure. We conclude that the presence of complications and the length of hospitalization are the statistically significant parameters affecting the cost.

Staple line leakages are the most important cause of morbidity after LSG. They can also result into mortality in patients. However, mortality did not occur in our study. Of the seven patients who had complications in the study, four were diagnosed as staple line leakages, whereas two patients were treated as suspects of leakage due to the intra-abdominal collection. When 85% of the complications are thought to be leakage-related complications, it can be concluded that the most important factor that increases the cost after LSG is leakage. Similar results have been obtained in the literature in this issue (17). The most important reason for the increase in the total cost of staple line leakages is expensive treatment costs. Leakage treatment may require the patient to apply a stent  $\geq 1$  times. The applied stents are also expensive medical supplies. Because of the need for endoscopic procedures for stenting, there is a separate endoscopic approach cost apart from the stent material cost. In addition to the stent applications, the abscess and collections that are formed in the abdomen should be drained during the management of the leakages. This drainage is usually percutaneously performed by the interventional radiology unit. The cost of the catheter used for drainage and the service cost of the application influence total cost increase. Intra-abdominal and respiratory system infections may also appear along with the staple line leakages. A broad spectrum and expensive antibiotics should be used for a long time in the treatment of these infections. This may also be one of the reasons for the increase in cost due to the presence of complications.

The other parameter that increased the cost was the length of hospitalization. It can be concluded that the complications developing during LSG operations are already considered to extend the length of hospitalization and that these two parameters are actually dependent parameters. Because of the possible mortal results of the complications, the complicated patients must be treated in the hospital, and the clinical conditions of the patients should be simultaneously monitored in the hospital. The use of medicines for treatment, the use of laboratory examinations and imaging modalities to assess the clinical status of the patient, and the effectiveness of treatment can be

cited as the reasons for the increased cost of the long hospital stay.

In our study, the demographic parameters such as sex, age, and BMI did not affect the costs. In some studies, it is stated that with an increase in age, there are more comorbidities in the patients, which increase the incidence of the complications and indirectly increase the costs. There are studies in the literature that suggest that BMI is a parameter that affects the development of complications. In these studies, it is stated that a higher BMI is associated with higher complication rates and costs (20-22). Despite the fact that all the patients who were operated on in our study were morbidly obese with  $>40$  kg/m<sup>2</sup> BMI, no relation was found between cost increase and BMI.

When we examined the cost and invoice amounts for LSG, the average cost was 3633.5 TL, and the average invoiced amount was 6095.7 TL. It would not be ethical to consider this difference as the hospital's profit because employee salary expenses and the costs of hospitalization were not included in the total cost. This can be considered as a limitation of the study. However, it is possible that hospitals would not suffer but would rather profit from the LSG surgery when the estimated employee salary expenses and the estimated costs of hospitalization were added to the total costs. If the amount invoiced is considered as a cost for SII, the positive effects provided by the LSG surgery are much higher than the average invoice amount of 6095.7 TL because an effective weight loss of these patients will result in an increase in workforce performance, and a reduction in the severity of obesity-related systemic diseases will reduce the costs of treating these diseases. The financial profit of these results is much more than this amount. Furthermore, the location of our study may be the reason for the limitation. In public hospitals, profiting is not the primary goal. Therefore, the amounts provided in our study may vary in private hospitals. This can also be considered a limitation of the study.

## CONCLUSION

It can be considered that LSG is an effective and a cost-effective procedure in the surgical treatment of obesity. The most important parameters for increasing the costs are the development of complication and the length of hospitalization. Patients' age, sex, BMI, and the postoperative need of ICU care do not increase the cost of surgery. The cost increase in LSG surgery is unpredictable because it is not associated with the patient's variables. There is a need for further studies that would examine the variables involved in surgical intervention.

---

**Ethics Committee Approval:** Author declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

**Informed Consent:** Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** Author have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The author declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Yazar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmiştir.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.





## REFERENCES

- Brethauer SA. Sleeve Gastrectomy. Surg Clin N Am 2011; 91: 1265-79. [CrossRef]
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2008. Obes Surg 2009; 19: 1605-11. [CrossRef]
- Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese type 2 diabetes. Diabet Med 2011; 28: 628-42. [CrossRef]
- Khuri SF, Najjar SF, Daley J, Krasnicka B, Hossain M, Henderson WG, et al. VA National Surgical Quality Improvement Program. Comparison of surgical outcomes between teaching and non-teaching hospitals in the Department of Veterans Affairs. Ann Surg 2001; 234: 370-82. [CrossRef]
- Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. Bariatric surgery for type 2 diabetes. Lancet 2012; 379: 2300-11. [CrossRef]
- Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. Obes Surg 2013; 23: 427-36. [CrossRef]
- Khorgami Z, Aminian A, Shoar S, Andalib A, Saber AA, Schauer PR, et al. Cost of bariatric surgery and factors associated with increased cost: an analysis of national inpatient sample. Surg Obes Relat Dis 2017; 13: 1284-9. [CrossRef]
- Alsumali A, Eguale T, Bairdain S, Samnaliev M. Cost-Effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Morbid Obesity. Obes Surg 2018 doi: 10.1007/s11695-017-3100-0. [Epub ahead of print] [CrossRef]
- Larsen, Edward R (Feb 1988); "Systems Support Cost Accounting and Quality Of Care", Healthcare Financial Management; 42, 2; ABI/INFORM Global ss. 86-88.
- Bulut, Dilek (2004); İşman, Çağla; "Muğla İli Sağlık Yöneticilerinde Kişisel Değer Analizi", Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, Cilt:7, Sayı:3, 278- 293.
- Tutar F, Kılınc N. "Türkiye'nin Sağlık Sektöründeki Ekonomik Gelişmişlik Potansiyeli ve Farklı Ülke Örnekleriyle Mukayesesi" Afyon Kocatepe Üniversitesi, İ.İ.B.F. Dergisi 2007, C.IX, Sayı:1, s.31-54.
- Dawson D, Goddard M, Street A. "Improving Performance in Public Hospitals: a Role For Comparative Costs?" Health Policy 2001, 57, s.235-48. [CrossRef]
- Yiğit V, Ağırbaş İ. Hastane İşletmelerinde Kapasite Kullanım Oranının Maliyetlere Etkisi: Sağlık Bakanlığı Tokat Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesinde Bir Uygulama. Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi, 2004, Cilt:7, Sayı:2, s.141-62.
- Minh HV, Giang KB, Huong DL, Le TH, Nguyen TH, Pham NG, et al. Costing of Clinical Services in Rural District Hospitals in Northern Vietnam. The International Journal of Health Planning and Management 2010; 25: 63-73.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. Int J Surg 2014; 12: 1495-9. [CrossRef]
- Flego A, Keating C, Moodie M. Cost-effectiveness of whole-of-community obesity prevention programs: an overview of the evidence. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2014; 14: 719-27. [CrossRef]
- Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2009; 13: 1-190. [CrossRef]
- Wang BC, Wong ES, Alfonso-Cristancho R, He H, Flum DR, Arterburn DE, et al. Cost-effectiveness of bariatric surgical procedures for the treatment of severe obesity. Eur J Health Econ 2014; 15: 253-63. [CrossRef]
- Nguyen NT, Okrainec A, Anvari M, Smith B, Meireles O, Gee D, et al. Sleeve gastrectomy telementoring: a SAGES multi-institutional quality improvement initiative. Surg Endosc 2018; 32: 682-7. [CrossRef]
- van Rutte PW, Smulders JF, de Zoete JP, Nienhuijs SW. Sleeve gastrectomy in older obese patients. Surg Endosc 2013; 27: 2014-9. [CrossRef]
- Mizrahi I, Alkurd A, Ghanem M, Zugayar D, Mazeh H, Eid A, et al. Outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy in patients older than 60 years. Obes Surg 2014; 24: 855-60. [CrossRef]
- Fischer L, Wekerle AL, Bruckner T, Wegener I, Diener MK, Frankenberg MV, et al. BariSurg trial: Sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass in obese patients with BMI 35-60 kg/m(2) - a multi-centre randomized patient and observer blind non-inferiority trial. BMC Surg 2015; 15: 87. [CrossRef]



# Türkiye’de Kişisel Ödeme Yöntemiyle İlaç Harcamaları

## Out-of-Pocket Expenditure on Medicines in Turkey

Güven Bektemür<sup>1</sup> , Esra Şafak Yılmaz<sup>2</sup> , Ali Arslanoğlu<sup>3</sup> , Umut Beylik<sup>1</sup> , Gökhan Tolga Adaş<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalite Birimi, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Bektemür G, Şafak Yılmaz E, Arslanoğlu A, Beylik U, Adaş GT. Out-of-Pocket Expenditure on Medicines in Turkey. JAREM 2018; 8(2): 101-8. DOI: 10.5152/jarem.2018.2267

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı ülkemizde yaşayan vatandaşların kullandıkları ilaçlar için yılda yaptıkları kişisel harcama miktarları ve kullanılan bu ilaçların yerli/yabancı oranı ile ne kadarının Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) ödeme kapsamında olduğunu belirlemektir. Bunun dışında kullanılan ilaç çeşitliliğini saptayarak, hangi ilaç gruplarına daha çok kişisel ödeme yapıldığını araştırmaktır.

**Yöntemler:** Bu çalışmada Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna ait İlaç Takip Sistemi (İTS) veri tabanı kullanılmıştır. İTS ile ilaçlar ve “Beşeri Tıbbi Ürünler Etiket ve Ambalajlama Yönetmeliği” kapsamına giren ilaç benzeri ürünler takip edilmektedir. İTS sistemi ile elde edilen veriler özetlenerek tablo olarak verilmiştir. Tablolarda kullanılan verilerin hesapları Microsoft Excel (Microsoft Office 365 proplus-tr) ile yapılarak oran istatistiki kullanılmıştır.

**Bulgular:** Elde edilen bulgulara göre Ocak 2015-Aralık 2017 arasında toplam satılan ilaçların kişisel ödeme yöntemiyle alınma oranları yıllara göre sırasıyla yüzde (%)16,4-18,6 ve 19,2 olarak tespit edilmiştir. 2015-2017 yılları arasında kişisel satın alınan ilaçların toplam kutu bazında ülkemizde imalatı %81,1 ithal edilme oranı ise %18,1 iken, Türk Lirası değer bazında bu oran %59 yerli, %41 ithal ilaç olarak bulunmuştur. Yine geri ödeme kapsamında olanların oranı %92,7 olmayanların oranı %6,5’tur. Toplam fiyat bazında geri ödeme kapsamında olanların oranı yaklaşık %80 olmayanların oranı ise %20’dir. Anatomi ve Teropatik Kimyasal Sınıflandırma sistemi (ATC2) kodlarına göre en çok satılan ilaçlarda ilk üç grup sırasıyla anti-enflamatuar/anti-romatizmal ilaçlar, ağrı kesici/ateş düşürücüler ve soğuk algınlığı/öksürük ilaçları iken toplam fiyat bazında bu sıralama ürolojik ilaçlar, hormon/genital-sistem ve anti-enflamatuar/anti-romatizmal ilaçlar olarak değişmektedir.

**Sonuç:** Bu çalışma sonuçlarına göre 2015-2017 yılları arasında kişisel ödeme yöntemiyle alınan ilaçların büyük kısmının SGK geri ödeme kapsamında ve ülkemizde imal edilen ilaçlar olduğu, ilaç çeşitliliği yönünde araştırıldığında kutu bazında ATC2 koduna göre ilk sırada anti-enflamatuar/anti-romatizmal, ilaçlar bulunurken fiyat bazında ise ürolojik ilaçların yer aldığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Kişisel ilaç ödemesi, ilaç takip sistemi, ilaç satışı

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine the amount of out-of-pocket expenditure on medicines per year in Turkey and the proportion of this expense spent on domestically manufactured and imported medicines and that was covered under the Social Security System (SSS). In addition, by determining the variety of medicines used, the study aimed to investigate the type of medicines that dominates the out-of-pocket expenditure on medicines.

**Methods:** The data were obtained from the “Drug Tracking System (ITS)” database of the Turkish Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. ITS is used for tracking and similar products. The data obtained from ITS were summarized and presented in tables. Calculations were performed using Microsoft Excel (Microsoft Office 365 ProPlus-tr), followed by ratio analysis.

**Results:** According to our findings, 16.4%, 18.6%, and 19.2% of the total spending on medications, was paid out-of-pocket in the January 2015-December 2017. Regarding the number of boxes, 81.1% of the medicines paid out-of-pocket was domestically manufactured while 18.1% was imported between the same periods. In terms of monetary value in Turkish Lira, 59% of the medicines were domestically manufactured and 41% were imported. Of these medicines, 92.7% were covered by the repayment scheme of SSS, whereas 6.5% were not. The proportion of drugs covered by the repayment system based on monetary value was approximately 80%. According to the Anatomical and Therapeutic Chemical Classification System (ATC2) codes, anti-inflammatory/anti-rheumatic, analgesic/anti-pyretic, and cold/cough medicines were the top three groups in sales based on the number of boxes; this ranking changed to urological, hormonal/genital system, and anti-inflammatory/anti-rheumatic medicines based on the monetary value.

**Conclusion:** According to the results of this study, the bulk of medicines purchased through out-of-pocket payment between 2015 and 2017 would be reimbursed by SSS, and most of these medicines were manufactured domestically. In terms of medicines diversity, anti-inflammatory/anti-rheumatic medicines were the highest in terms of cost, whereas urological medicines were the highest in terms of the number of boxes based on ATC2 codes.

**Keywords:** Out-of-pocket expenditure on medicines, drug tracking system, sales of medicines

**ORCID IDs of the authors:** G.B. 0000-0001-5899-566X; E.Y.Ş. 0000-0003-2715-4600; A.A. 0000-0002-4454-0397; U.B. 0000-0002-4454-0397; G.T.A. 0000-0002-7777-8887.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Güven Bektemür,  
E-posta: guven.bektemur@sbu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received Date: 03.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 06.07.2018  
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2018.2267



## GİRİŞ

Dünyadaki sağlık için yapılan harcamalar; yaşlı nüfusun artması, teknolojik gelişmelerle birlikte tıbbi cihaz ve malzemelerin çeşitliliği, hastaların talep ve beklentilerinin yükselmesi, özel hastane sayısı, rekabet ve kalite bilincinin artması, sağlık güvencesi kapsamının genişlemesi, hizmet sunum ve ödeme modellerinin değişmesi gibi birçok nedenden dolayı artış eğilimi göstermektedir (1). Artan sağlık harcamaları, ülkelerin sınırlı olan sağlık finansman kaynakları üzerinde ciddi baskılar oluşturmaktadır. Maliyetlerin azaltılması ve karşılanması sorununa çözüm aramak devletlerin en çok üzerinde çalıştığı konulardan biridir. Maliyetlerin azaltılmasına yönelik stratejiler, temel olarak sağlık hizmetlerine ait arz ve talep dengesini etkilemek üzere tasarlanmıştır. Bu amaçla sağlık güvence paketlerinin daraltılması, kullanıcı katkıları; arzı etkilemek üzere yatak sayısı, yatış süre ve personel sayısını sınırlayan, global bütçe gibi sağlık harcamalarını belli sınırların üstüne çıkmayacak şekilde planlayan, hizmet büyüklüğünü ve maliyeti kontrol etmeye yönelik farklı uygulamalara başvurulmuştur (2).

Bir sağlık sisteminin performansı üzerinde önemli bir etkiye sahip olan finansman sistemi (3) gelir toplama, fon havuzlama ve hizmet sunuculara ödeme yapma olmak üzere üçe ayrılır (4, 5). Sağlık hizmetlerinin finansman şekli ülkeden ülkeye farklılık göstermekte, ayrıca aynı finansman yöntemi benimsense dahi özellikle sağlık hizmetlerini sunanlara ödeme yöntemleri, sağlık hizmetlerinin örgütlenme şekli ve hizmete erişim için geliştirilen kurallardaki farklılıklar nedeniyle her ülkede ayrı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (6).

Sağlık hizmetlerinin finansmanı, kamu ve özel olmak üzere temelde iki kaynaktan karşılanmaktadır. Kamu kaynaklı finansman, sosyal sağlık sigortası ve vergilerle finansman yöntemine dayanmaktadır. Genel gelir ve vergiye dayalı sağlık sistemi finansman yöntemi anlam olarak; mali yükün toplumun geneline yayıldığı bir sistemdir (7). Sosyal sağlık sigortası amaç olarak, sosyal adaleti sağlama olgusu (8) ve vergi gelirleriyle toplumun tüm kesimlerini kapsaması ve herkesin yüksek sağlık maliyetlerinden korunmasını sağlamak işlevini yerine getirmesidir (9). Özel kaynaklı finansman ise (özel sağlık sigortası sistemi), tıbbi bireysel/aile tasarruf hesabı ve kişisel ödemelerden oluşmaktadır. Bu sistemde sağlık hizmetleri finansmanın kamu ve çalışanlar tarafından değil doğrudan sağlık hizmetlerini kullanan bireyler tarafından üstlenildiği finansman çeşididir (10). Tıbbi tasarruf hesabı, uluslararası sağlık reformu tartışmalarına dikkat çekmiştir (11). Bireyler, hane halkı ve firmaların gelecekte karşılaşılabilecekleri sağlık risklerine karşı, gönüllü veya zorunlu olarak, kendilerine ait banka hesaplarına önceden para yatırımları ve yalnızca sağlık harcamaları için kullanmaları esasına dayanmaktadır (12). Kişisel ödeme şekli, kişilerin sağlık hizmetlerinden yararlanmaları sonucu doğrudan bireyin kendisinin para ödeyerek yaptığı sağlık harcaması yöntemidir. Bu yöntemde sağlık hizmetlerinin finansman yükü kısmen veya tamamen bireyler tarafından karşılanmakta ve başka herhangi bir birimin katkısı bulunmamaktadır (13).

Kişisel sağlık hizmetleri için yapılan ödemelerin tanımı genel olarak "hasta ya da hane halkları tarafından doğrudan yapılan ödemelerdir" (14, 15). Sağlık harcamalarının finansman kaynaklarından biri olan kişisel ödemeler, finansal risk koruma, finansmanda hakkaniyet ve toplumun sağlık statüsünün en üst düzeye çıkarılması hedeflerini etkileyebildiği için, bir ülkenin sağlık sistemi performansını ve dolayısıyla sağlık statüsünü olumsuz yönde

etkileyebilir (16). Ayrıca, kişisel ödeme yöntemiyle alınan ilaçların gelişigüzel kullanımı istenmeyen sağlık risklerine sebep olabilir.

Kişisel ödeme sisteminde yapılan harcamalar, alınan sağlık hizmetinde farklı kalemler için kullanılmaktadır. Bu kalemlerden birisi de tıbbi tedavi ve bakımda önemli bir yer tutan ilaçlardır. Ülkemizde ilaç için kişisel harcamalar; doğrudan ödeme ve katkı payı olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu harcamalar dört ana yapıda ortaya çıkmaktadır:

1. Kişinin kendi tedavisi için gerekli olan ilaç için doğrudan kendisi tarafından harcama yapması.
2. Kişiyeye tedavi amaçlı yazılan ilaçlar için katkı payı ödemesi [Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) çalışanları ve emekli olarak maaş alanlar için %10, diğer kurum çalışanları için %20 katkı payı ödenmektedir].
3. Kişinin ayaktan tedaviye bağlı ilaçlar için yaptığı katkı ödemeleri.
4. Kişinin tedavisi için yazılan ilacın devlet tarafından belirlenen referans fiyat üzerindeki farkın kendisi tarafından ödenmesidir.

Bu çalışmanın amacı;

- a) Türkiye'de vatandaşların yukarıdaki yöntemlerden ilki olan ve kişinin kendi tedavisi için gerekli olan ilaçlara doğrudan yaptığı cepten ödemeleri,
- b) Kişisel ödeme yöntemiyle alınan ilaçların ülkemizde imal/ithal, referans/eşdeğer olma oranlarını,
- c) Bu yöntemle hangi grup ilaçların daha çok tercih edildiğini belirlemektir.

Çalışmada 2015-2017 yılları arası Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna (TİTCK) ait İlaç Takip Sistemi (İTS) verileri kullanılarak elde edilen veriler özetleyici bilgiler içeren istatistikî tablolarla gösterilmiştir.

## YÖNTEMLER

### Araştırmanın Veri Kaynağı

Çalışmamız, retrospektif bir çalışma olup, Helsinki insan hakları bildirgesine uygun olarak hazırlanmıştır. Çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi ile TİTCK arasında yapılan işbirliği protokolü kapsamında İTS veri tabanı kullanılmıştır. Bu elektronik yapı kare kodlarla izlenebilirliği sağlanmış ilaçların üretim veya ithalattan başlayarak geçtikleri her noktadan alınacak bildirimlerle takibini sağlamak üzere kurulmuştur. Bu yapıda; bilgisayar, veri tabanı ve bu veri tabanını işletmeye yarayan yazılımlar ile iletişim altyapılarını içeren bir sistem bulunmaktadır. İTS ile eczanelerden SGK, diğer ödeme kurumları ve kişisel ödemeyle alınan ilaçların miktarları kutu bazında kayıt altına alınmaktadır. Çalışmamızda en güncel veri olması sebebiyle Ocak 2015-Aralık 2017 tarihleri arasındaki yıllık veriler kullanılmıştır. Tablolarda kare kod eşleşmesi yapılmayan veriler ayrıca gösterilmiştir.

### Araştırmanın Kapsamı

Türkiye'de TİTCK tarafından İTS, sağlık ürünlerinden ilaçlar ve ilaçlara en yakın ürünleri izleyebilmek üzere planlanmıştır. Bu doğrultuda "Beşeri Tıbbi Ürünler Etiket ve Ambalajlama Yönetmeliği" kapsamına giren tüm ürünleri takip eder.

Buna göre İTS kapsamında yer alan ürünler şöyledir;

- Reçeteli ilaçlar: Satışı reçeteye bağlı olan ilaçlardır. Bu ürünler ancak eczanelerden ve mutlaka bir reçete karşılığı verilirler.

- Reçetesiz ilaçlar: Reçeteye bağlı olmaksızın, eczanelerde satılabilen ilaçlardır.
- Tıbbi beslenme ürünleri.
- Çalışma kapsamımıza herhangi bir ilaç grubu kısıtlamasına gidilmeksizin İTS tarafından takip edilen tüm ilaçlar dahil edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada İTS sistemi ile elde edilen ilaç satışlarına ait veriler özetleyici bilgiler içeren tablolarla gösterilmiştir. Hesaplama tabloları Microsoft Excel (Microsoft Office 365 proplus-tr) ile yapılmış olup oran istatistiki kullanılmıştır. İlaç fiyatları hesaplanırken ortalamayı daha iyi yansıtmaya açısından yıl ortası (Haziran) fiyatları üzerinden değerlendirme yapılmıştır.

### BULGULAR

Kişisel ödemeye satın alınan ilaçlar incelendiğinde, her yıl oransal olarak arttığı görülmekle birlikte, buna paralel olarak SGK ve diğer kısımlar oransal olarak yıldan yıla azalmaktadır. Kişisel ödeme ile alınan ilaçların oranının 2015 yılında %16,4, 2016 yılında %18,6 ve 2017 yılında %19,2 olduğu ortaya konulmuştur. SGK tarafından karşılanan ilaç oranının ise 2015 yılında %82, 2016 yılında %80,2 ve 2017 yılında %79,6 olduğu görülmüştür. Toplam satın alınan ilaç miktarının ise 2015 yılında 1.670.015.824 kutu, 2016 yılında 1.790.568.905 kutu ve 2017 yılında ise 1.898.870.351 kutu olduğu görülmüştür (Tablo 1).

Kişisel alımlarda imal edilen ilaçların alınma oranı ithal edilen ilaçlardan her yıl ve toplamda kutu bazında daha fazla miktardadır.

Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan Türkiye’de imal edilenlerin oranının 2015 yılında %81,7, 2016 yılında %81,5 ve 2017 yılında %80,7 olduğu görülmüştür. İthal edilen ilaçların oranı ise 2015 yılında %17,5 2016 yılında %17,7 ve 2017 yılında %19 olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Kişisel alımlarda ülkemizde imal edilen ilaçlara yapılan ödemeler, ithal edilen ilaçlardan her yıl ve toplamda daha fazla miktardadır. Ancak fiyat/oran olarak kutu bazında olduğu gibi aralarında büyük bir fark yoktur. Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan Türkiye’de imal edilenlerin değerlerinin oranının 2015 yılında %59,4, 2016 yılında %59,8 ve 2017 yılında %57,9 olduğu görülmüştür. İthal edilen ilaçların değerinin oranı ise 2015 yılında %40,4 2016 yılında %40,2 ve 2017 yılında ise %42,1 olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Kişisel satışlarda geri ödeme kapsamındaki ilaçların kutu bazında satış oranı geri ödeme kapsamında olmayanlara göre yıl bazında ve toplamda daha fazladır. Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan geri ödeme kapsamında olmayanların oranının 2015 yılında %6,5, 2016 yılında %6,4 ve 2017 yılında %6,7 olduğu görülmüştür. Geri ödeme kapsamında olan ilaçların oranının ise 2015 yılında %92,7 2016 yılında %92,9 ve 2017 yılında %92,5 olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

Kişisel satışlarda geri ödeme kapsamındaki ilaçların değer bazında satış oranı geri ödeme kapsamında olmayanlara göre yıl bazında ve toplamda daha fazladır. Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan geri ödeme kapsamında olmayanların oranının 2015 yılında %19,8, 2016 yılında %20 ve 2017 yılında %25,8 olduğu görülmüştür. Geri ödeme kapsamında olan ilaçların oranının ise 2015

**Tablo 1. Yıllara göre kişisel ödeme ve SGK kapsamındaki kutu bazlı ilaç satışları**

2015	Kişisel ödeme	SGK	Diğer	Toplam
	272.975.478	1.369.622.194	27.418.152	1.670.015.824
	%16,4	%82	%1,6	
2016	Kişisel ödeme	SGK	Diğer	Toplam
	332.552.979	1.435.610.583	22.405.343	1.790.568.905
	%18,6	%80,2	%1,2	
2017	Kişisel ödeme	SGK	Diğer	Toplam
	364.097.120	1.512.488.691	22.284.540	1.898.870.351
	%19,2	%79,6	%1,2	

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

**Tablo 2. Kişisel ödemeye alınan ilaçların ülkemizde imal/ithal kutu bazlı oranları**

İmal-ithal	2015		2016		2017		Toplam	
	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde
İmal	223.051.527	81,7	271.124.442	81,5	291.908.850	80,2	786.084.819	81,1
İthal	47.774.169	17,5	58.825.477	17,7	69.286.530	19,0	175.886.176	18,1
*	2.149.782	0,8	2.603.060	0,8	2.901.740	0,8	7.654.582	0,8
Genel toplam	272.975.478	100	332.552.979	100	364.097.120	100	969.625.577	100

\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

**Tablo 3. Kişisel ödemeye alınan ilaçların ülkemizde imal/ithal değer bazlı oranları**

İmal-ithal	2015		2016		2017		Toplam	
	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde
İmal	1.598.457.175	59,4	2.258.075.682	59,8	2.911.627.679	57,9	6.768.160.536	58,9
İthal	1.085.587.412	40,4	1.514.207.990	40,2	2.118.100.430	42,1	4.717.895.833	41,0
*	4.841.017	0,2	0	0	0	0	4.841.017	0,1
Genel toplam	2.688.885.604	100	3.772.283.672	100	5.029.728.109	100	11.490.897.385	100

\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

**Tablo 4. Kişisel ödemeye alınan ilaçların geri ödeme oranları (kutu bazında)**

	2015		2016		2017		Toplam	
	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde
Geri ödemede değil	17.790.819	6,5	21.138.188	6,3	24.543.130	6,7	63.472.137	6,4
Geri ödemede	253.034.877	92,7	308.811.731	92,9	336.652.250	92,5	898.498.858	92,8
*	2.149.782	0,8	2.603.060	0,8	2.901.740	0,8	7.654.582	0,8
Genel toplam	272.975.478	100	332.552.979	100	364.097.120	100	969.625.577	100

\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

**Tablo 5. Kişisel ödemeye alınan ilaçların değer bazında geri ödeme oranları**

İmal-ithal	2015		2016		2017		Toplam	
	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde
Geri ödemede değil	532.796.793	19,8	755.897.743	20,0	1.030.102.775	25,8	2.318.797.312	20,2
Geri ödemede	2.151.247.794	80,0	3.016.385.930	80,0	3.999.625.334	74,2	9.167.259.057	79,7
*	4.841.017	0,2	0	0	0	0	4.841.017	0,1
Genel toplam	2.688.885.604	100	3.772.283.673	100	5.029.728.109	100	11.490.897.385	100

\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

**Tablo 6. Kişisel ödemeye alınan ilaçların referans ve eşdeğer oranları (kutu bazında)**

	2015		2016		2017		Toplam	
	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde	Kutu	Yüzde
Eşdeğer	139.406.853	51,063	174.792.440	52,563	190.599.334	52,348	504.798.627	52,061
GBTÜ*	4.030	0,001	3.228	0,001	14.176	0,003	21.434	0,002
Referans	131.414.813	49,153	155.154.251	46,655	170.581.870	46,850	457.150.934	47,138
**	2.149.782	0,783	2.603.060	0,781	2.901.740	0,799	7.654.582	0,799
Genel toplam	272.975.478	100	332.552.979	100	364.097.120	100	969.625.577	100

\*Geleneksel bitkisel tıbbi ürün; \*\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

yılında %80, 2016 yılında %80 ve 2017 yılında %74,2 olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Kişisel satılan ilaçların kutu bazında eşdeğer olma oranı referans ilaçlara göre bir miktar yüksektir. Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan eşdeğer olanların oranı 2015 yılında %51, 2016 yılında %52,5

ve 2017 yılında %52,3 iken referans olan ilaçların oranının ise 2015 yılında %49, 2016 yılında %46,6 ve 2017 yılında %46,8 olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Kişisel satılan ilaçların değer bazında referans ilaç oranları eşdeğer ilaçlardan daha yüksektir. Kişisel ödeme ile alınan ilaçlardan

**Tablo 7. Kişisel ödemeye alınan ilaçların değer bazlı referans ve eşdeğer oranları**

	2015		2016		2017		Toplam	
	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde	TL	Yüzde
Eşdeğer	1.006.344.538	37,426	1.464.303.882	38,817	1.905.683.705	37,878	4.376.332.126	38,085
GBTÜ*	369.229	0,013	249.850	0,007	1.058.053	0,021	1.677.132	0,014
Referans	1.677.330.820	62,381	2.307.729.940	61,176	3.122.986.351	62,101	7.108.047.111	61,860
**	4.841.017	0,180	0	0	0	0	4.841.017	0,051
Genel Toplam	2.688.885.604	100	3.772.283.673	100	5.029.728.109	100	11.490.897.385	100

\*Geleneksel bitkisel tıbbi ürün; \*\*Karekod uyumsuzluğundan kayıp veriler

**Tablo 8. Kişisel ödemeye alınan ilaçların kutu bazında ATC2 kodlarına göre ilk yirmi sıralaması**

ATC2	ATC adı	2015	2016	2017	Toplam
		Kutu	Kutu	Kutu	Kutu
M01	Antienflamatuar ve antiromatikler	36.536.540	44.918.266	49.464.531	130.919.337
N02	Ağrı kesici / ateş düşürücüler	34.143.673	41.680.158	42.826.707	118.650.538
R05	Soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları	24.820.112	31.732.224	33.074.355	89.626.691
J01	Antibakteriyel	18.790.911	19.175.590	15.515.301	53.481.802
A02	Mide ilaçları	9.672.091	11.567.925	12.606.818	33.846.834
B01	Antitrombotikler	9.312.791	11.003.905	11.887.048	32.203.744
A11	Vitamin ilaçları	7.873.896	11.311.921	12.582.052	31.767.869
G03	Cinsiyet hormonları ve genital sistem	9.116.046	10.712.975	11.697.917	31.526.938
S01	Göze uygulanan ilaçlar	7.434.790	9.094.992	11.301.750	27.831.532
R01	Burunla ilgili ilaçlar	6.476.838	8.097.316	9.184.458	23.758.612
N06	Psikoanaleptikler	6.349.229	7.767.838	8.595.713	22.712.780
D01	Dermatolojik mantar tedavisi	4.857.010	5.969.759	6.595.341	17.422.110
C09	Kan basıncını düzenleyen ilaçlar	3.663.322	4.776.358	5.914.772	14.354.452
R03	Solunum sisteminde tıkanma	3.400.829	4.454.188	5.193.556	13.048.573
A07	İshal ilaçları, barsak antienflamatuar ve antienfektifleri	3.380.885	4.321.033	4.949.566	12.651.484
G04	Ürolojik ilaçlar	2.666.094	3.576.220	4.409.118	10.651.432
A10	Diyabet	2.303.145	2.990.385	3.535.273	8.828.803
H01	Hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları	250.292	312.708	378.163	941.163
L04	İmmüsupresif ajanlar	166.164	263.693	375.397	805.254
L01	Antineoplastik ilaçlar	213.923	221.746	263.923	699.592

ATC2: Anatomik ve Teropatik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi

değer bazında eşdeğer olanların oranının 2015 yılında %37,4, 2016 yılında %38,8 ve 2017 yılında %37,8 olduğu görülmüştür. Referans olan ilaçların oranının ise 2015 yılında %62,3 2016 yılında %61,1 ve 2017 yılında %61,8 olarak bulunmuştur (Tablo 7).

İlaçların gruplandırılmasında kullanılan Anatomik ve Teropatik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi (ATC2) koduna göre satın alınan ilk 20 ilaç sıralanmıştır. Toplam kutu miktarına göre; anti-enflamatuar/anti-romatizmal ilaçlar, Ağrı kesici/ateş düşürücüler ve soğuk algınlığı/

öksürük ilaçları ilk 3 sırayı almaktadır (Tablo 8). Toplam tutarlarına göre; ürolojik ilaçlar, cinsiyet hormon/genital sistem ilaçları ve anti-enflamatuar/anti-romatizmal ilaçlar ilk 3 sırayı almaktadır (Tablo 9).

## TARTIŞMA

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD) ülkelerinin büyük çoğunluğunda kişisel sağlık harcamaları oldukça değişken yapıya sahiptir (17). Kişilerin sağlık düzeylerini yükseltmek veya iyileştir-

**Tablo 9. Kişisel ödemeye alınan ilaçların değer bazında ATC2 kodlarına göre ilk yirmi sıralaması**

ATC2	ATC ADI	2015	2016	2017	Toplam
		TL	TL	TL	TL
G04	Ürolojik ilaçlar	233.465.120	348.815.074	470.076.859	1.052.357.053
G03	Cinsiyet hormonları ve genital sistem	218.864.423	292.185.442	397.244.903	908.294.768
M01	Antienflamatuar ve antiromatikler	195.279.313	276.231.195	380.620.461	852.130.969
R05	Soğuk algınlığı ve öksürük ilaçları	144.453.499	215.498.515	255.452.374	615.404.388
J01	Antibakteriyel	185.125.373	205.721.202	191.494.910	582.341.485
N02	Ağrı kesici / ateş düşürücüler	105.428.944	158.688.310	221.715.375	485.832.629
A02	Mide ilaçları	107.944.032	153.532.861	189.705.033	451.181.926
N06	Psikoanaleptikler	96.505.329	130.080.357	169.008.105	395.593.791
L01	Antineoplastik ilaçlar	80.013.318	104.297.503	160.545.245	344.856.066
S01	Göze uygulanan ilaçlar	65.569.178	96.810.020	136.746.066	299.125.264
C09	Kan basıncını düzenleyen ilaçlar	54.829.790	77.547.581	107.837.265	240.214.636
R03	Solunum sisteminde tıkanma	50.512.467	81.536.021	107.300.639	239.349.127
B01	Antitrombotikler	49.256.445	72.644.510	104.586.678	226.487.633
A10	Diyabet	47.952.869	68.909.503	100.488.679	217.351.051
A07	İshal ilaçları, barsak antienflamatuar ve antienfektifleri	42.414.407	65.823.488	100.776.183	209.014.078
D01	Dermatolojik mantar tedavisi	45.892.435	65.823.756	78.921.464	190.637.655
H01	Hipofiz ve hipotalamus hormonları ve analogları	36.061.017	64.286.838	88.082.272	188.430.127
A11	Vitamin ilaçları	38.517.688	57.042.815	77.095.824	172.656.327
R01	Burunla ilgili ilaçlar	40.193.414	56.920.361	73.486.977	170.600.752
L04	İmmünsupresif ajanlar	24.402.600	43.521.531	73.632.159	141.556.290

ATC2: Anatomik ve Teropatik Kimyasal Sınıflandırma Sistemi

mek için yaptıkları sağlık harcamalarının önemli kısmını ilaç ya da tıbbi araç-gereç amaçlı ödemeler oluşturmaktadır (18). Kişisel ödeme yöntemi ile yapılan harcamalar içerisinde hekim muayene ücretleri, tıbbi hizmet satın alma ücreti ve sağlıkla ilgili katılan diğer harcamalar bulunmaktadır (19). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Dünya Bankası (WB) ve OECD başta olmak üzere uluslararası kuruluşların sağlık harcamaları hakkında yayınladıkları raporlar incelendiğinde genel olarak OECD ülkelerinde kişisel sağlık harcamalarının yüksekliğine dikkat çekilmektedir (20). Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu 2016 yılı verilerine göre sağlık harcamalarının %78,5'i genel devlet bütçesinden, %16,3'ü hanehalkları tarafından karşılandığı belirtilmiştir (21).

Türkiye toplam sağlık harcamalarının büyük bir kısmı SGK tarafından karşılanmaktadır. Kurumun sağladığı sağlık harcamaları finansmanının önemli kalemlerinden biri de ilaç harcamalarının finansmanıdır. Maliye Bakanlığı'nın 2016 yılı verilerinden hareketle sonraki yıl tahminlerine göre kamu cari sağlık harcamalarının içinde ilaç sağlık harcamalarının oranı ise yaklaşık %25-30 arasında seyredeceği öngörülmektedir (22). Bu çalışmadan elde edilen bulgular kapsamında yıllara göre kişisel ödemeye ve SGK kapsamında kutu bazında ilaç satışlarına baktığımızda 2015 yılında %16 seviyesinde gerçekleşen kişisel satış oranının 2017 yılında %19 se-

viyesini aştığı görülmüştür. Bu çerçevede doğal olarak ilaç satışlarının SGK tarafından karşılanan kısmı da kutu bazında 2015 yılında %82 seviyesinden 2017 yılında %79 seviyesine düştüğü görülmüştür (Tablo 1). Yine 2015-2017 yılları arasında kişisel ödemeye alınan ilaçların kutu bazında ithal edilen ilaçlardan ziyade Türkiye'de imal edilen ilaçlar üzerine eğilim olduğu görülmüş olup bu oran imal edilen ilaçlar için %81 civarında, ithal edilen ilaçlar için %18 civarında olduğu görülmektedir (Tablo 2). Genel sağlık harcamalarının yaklaşık %16'sının cepten karşılandığı göz önüne alındığında ilaç harcamalarının da benzer oranda olması doğal görünmekle birlikte son yıllarda %19 seviyesini aştığı görülmektedir. Bunun nedenleri arasında özellikle devletin muayene ve ilaçlar için sabit ücret ve katkı payı politikaları hizmet alanların bu kapsamdaki davranışları üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülebilir. Katkı payları, hekim önerisi dışında ilaç kullanımına ve bununla ilintili istenmeyen etkilere de zemin hazırlayabilmektedir. Gana'da katkı payı uygulamasının bireylerin sağlık hizmeti kullanım davranışlarında değişiklik yaratıp yaratmadığı incelenen bir çalışmada, hanehalklarının poliklinik muayenesi gibi hizmetler için ödemesi gereken katkı payından dolayı ilaçla kendi kendilerini tedavi etmeyi tercih ettikleri ve bunun da tedavide gecikmeye yol açtığı belirlenmiştir (23). Vietnam'da da sağlık sorunu olan bireylerin %67'sinin hekim önerisi dışında ilaç aldıkları belirlenmiştir (24).



Türkiye’de kişisel ödeme yöntemiyle en sık alınan ilaçların kutu bazında ilk üç sırası sırasıyla anti-enflamatuar ve anti-romatizmal, ağrı kesici/ateş düşürücüler, soğuk algınlığı ve öksürük ilaç grupları olduğu görülmektedir (Tablo 8). Bunun sebebi bu grup ilaçların, hekim tarafından bir kez reçete edildikten sonra hasta tarafından benimsenmesinden kaynaklı tekrarlayan şikâyetlerde hekime başvurmadan direkt eczaneden alma alışkanlığıdır. Hastayı bu alışkanlığa yönlendiren nedenler arasında bu grup ilaçların kısmen ucuz olması, muayene ve ilaç katkı payı toplam bedelinin zaman zaman ilacın kutu fiyatının üzerine çıkması veya hastanın sağlık merkezlerinde harcayacağı efor ve zaman yükünün ilaç fiyatı ile mukayesesinde ilaç bedelini cebinden ödemeye razı olması gösterilebilir. Türkiye’de kişisel ödeme yöntemiyle en sık alınan ilaçların değer (TL) bazında ilk üç sıralaması ürolojik ilaçlar, cinsiyet hormonları/genital sistem ilaçları, anti-enflamatuar ve anti-romatizmal olduğu görülmektedir (Tablo 9). Özellikle SGK tarafından karşılanmayan cinsel performans artırıcı ilaçlar ürolojik grubun, halk tarafından sıklıkla doğum kontrol yöntemi olarak kullanılan doğum kontrol hapları da cinsiyet hormonları/genital sistem grubun yüksekliğinin sebebi olabilir. Yine kişisel ödeme yöntemiyle alınan ilaçların kutu bazında büyük oranda %81’i ülkemizde imal edilen ilaçlar olması (Tablo 2) bu grup ilaç fiyatlarının ithal ilaçlara göre daha düşük olmasıyla açıklanabilir. Bu durum ülkemiz açısından paranın yurt dışına gitmemesi nedeniyle ekonomik avantaj olarak gözükmektedir.

Antibakteriyel grup ilaçları gerek kutu bazında gerekse değer bazında iki tabloda da (Tablo 8, 9) dördüncü sırada yer aldığı görülmektedir. Reçete bilgisi olmadan satılamayan bu ilaç gurubunun oranının yüksek olması ülkemizde akılcı ilaç kullanımıyla ilgili hem hekimlerin hem de vatandaşın daha fazla bilgilendirilmesine ihtiyaç olduğunu akla getirmektedir.

Yine bu çalışma sonuçlarına göre aynı dönem içinde kişisel ödeme ile satışı yapılan ilaçların kutu bazında yaklaşık %93’ünün geri ödeme kapsamında yer aldığı, satılan ilaçların yaklaşık %47’sinin referans ilaçlar %52 civarında ise eşdeğer ilaçlar olduğu görülmüştür. Buradan da anlaşılacağı üzere ilaçların geri ödeme kapsamında olup olmaması elden satışları çok az etkilemektedir. Özellikle sık kullanılan ilaçların Türkiye’de imal edilen ilaçlar olması (anti-enflamatuar ve anti-romatikler, ağrı kesici/ateş düşürücüler, soğuk algınlığı ve öksürük kesiciler ve antibiyotikler vb.) ve ithal edilen ilaçlara göre daha ucuz olması baş etkenler arasında olabilir. 2015- 2017 yılları arasında kişisel ödemeye alınan ilaçlarda imal edilen ilaçlar için toplam 786.084.819 kutu karşılığında 6.768.160.536 TL (kutu başı: 8,6 TL) ödenirken, ithal edilen ilaçlar için toplam 175.886.176 kutu karşılığında 4.717.895.833TL (kutu başı: 26,8 TL) ödenmektedir. Çalışma verilerine göre kişisel ödemeye ilaçların yarısından fazlasının eşdeğer ilaç çıkmış olması; Türkiye’de eşdeğer ilaç kullanımının önemli oranda arttığına ve amaca yönelik kullanıldığına da önemli bir işaret olduğunu göstermektedir. Ayrıca Türkiye’de sağlık ile ilgili hususların kulaktan dolma bilgilerle toplum içinde yaygınca paylaşılması ve kültürel bir unsur haline dönüşmesi, daha önceden denenen ilaçların tekrar kullanılması, bilinçsiz kullanma, sağlık hizmetlerine erişimin zaman ve maliyet açısından ilave kayıpları gibi hususlar ilaçlarda elden satışları artırabilecek temel konular olarak değerlendirilebilir.

### Araştırmanın Kısıtlılıkları

Çalışmada yalnızca İTS tarafından takip edilen ilaçlara ait veriler kullanılmıştır. İTS kapsamı dışında kalan ürünlerse aşağıdaki gibidir;

- Dekstroz, NaCl çözeltisi gibi serum şeklindeki ve sürümleri yüksek, sadece hastane ortamlarında kullanılabilen ürünler,
- Radyo-farmasötik ürünler,
- Kişiyeye özel üretilen alerji aşılı gibi ürünler,
- Majistral ürünler,
- Karekod uyumsuzluğundan doğan veri kayıpları,
- Kişisel ödeme yöntemi ile satın alınan ilaçların niçin bu yöntemle alındığının birey bazında araştırılmaması.

### SONUÇ

Sağlık harcamalarının finansman kaynaklarından biri olan kişisel ödemeler, finansal risk koruma, finansmanda hakkaniyet ve toplumun sağlık statüsünün en üst düzeye çıkarılması hedeflerini etkileyebildiği için, bir ülkenin sağlık sistemi performansını ve dolayısıyla sağlık statüsünü olumsuz yönde etkileyebilir. Kişisel harcamalara kişilerin ihtiyaç duydukları sağlık hizmetlerini alamamaları, almak istediklerinde ise öngörülemeyen harcama riski ile karşı karşıya kalmalarına ve hatta yoksullaşmalarına neden olabilmektedir. Türkiye ve diğer ülkeler gibi sağlık sistemi finansmanında kişisel harcamaların neden olabileceği veya katkıda bulunabileceği olumsuz durumlar dikkatli değerlendirilmelidir. Bu yöntemle yapılan harcamalar yoksul bireyleri daha fazla etkilediğinden bu bireylere yönelik tıbbi tasarruf hesapları, gelire dayalı ve bireysel risk planları hatta tam veya kısmi olarak cepten ödemelerin kaldırılması gibi finansal risk koruma programlarının oluşturulması düşünülmelidir. Elbette bu tür kararlar verilmeden önce, kaybedilen bu harcama gelirinin hangi mekanizmalarla karşılanacağı, ilave ne gibi sorunlara yol açabileceği dikkate değerlendirilmeli, sosyal bir problem olmadan sürdürülebilirliği sağlanmalıdır (16). Ülkemizde eczanelerde ilaç satışlarında genel kaide reçetesiz ilaç satışının yapılmaması yönünde olmasına rağmen, uygulamada sadece bazı ilaç grupları için reçete bilgisinin sisteme girilme şartının getirilmesi kişisel ödeme yöntemiyle alımı kolaylaştırmaktadır. Özellikle değer bazında en fazla para ödenen ürolojik ilaçlar, cinsiyet hormon/genital sistem ilaçları, anti-enflamatuar ve anti-romatizmal grubu ilaçların reçete bilgisinin sisteme girilmesi bu ilaçların gelişigüzel kullanımından doğacak yanlış tedavi ve sağlık risklerinin de önüne geçilmesine yol açacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

**Hasta Onamı:** Hasta onamını gerektiren çalışma kapsamında değildir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Tasarım – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Denetleme – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Kaynaklar – A.A., U.B., G.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – E.Ş.Y., G.B.; Analiz ve/veya Yorum – E.Ş.Y., G.B., A.A., U.A., G.T.A.; Literatür Taraması – A.A., U.B., G.B.; Yazıyı Yazan – G.B., A.A., U.B., G.T.A.; Eleştirel İnceleme – G.B., G.T.A.

**Teşekkür:** Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

**Informed Consent:** Informed consent was not required for his study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Design – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Supervision – G.B., E.Ş.Y., A.A., U.B., G.T.A.; Resources – A.A., U.B., G.B.; Data Collection and/or Processing – E.Ş.Y., G.B.; Analysis and/or Interpretation – E.Ş.Y., G.B., A.A., U.A., G.T.A.; Literature Search – A.A., U.B., G.B.; Writing Manuscript – G.B., A.A., U.B., G.T.A.; Critical Review – G.B., G.T.A.

**Acknowledgements:** Thanks to Turkish Pharmaceuticals and Medical Devices Agency for its contributions.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

- Yıldırım HH, Yıldırım T, Erdem R. Sağlık Hizmetleri Finansmanında Kullanıcı Katkısı: Genel Bir Bakış ve Türkiye İçin Bir Durum Değerlendirmesi, Amme İdaresi Dergisi, 2011; 44: 71-98.
- Hurst J. Challenges for health systems in Member Countries of the Organisation for Economic Co-operation and Development. Bulletin of the World Health Organization 2000; 78: 751-60.
- Roberts MJ, Hsiao W, Berman P, Reich MR. "Getting Health Reform Right. A Guide to Improving Performance and Equity", Oxford University, Inc. 2004.
- Mossialos E, Dixon A, Figueras J, Kutzin J, editors. Funding health care: options for Europe. 1st ed. Philadelphia: Open University Press; 2002:1-31.
- Gottret P, Schieber G. Health Financing Revisited-A Practitioners Guide, The World Bank, Washington, 2006. [CrossRef]
- McCanne D. Health Care Systems-Four Basic Models; Physicians for a National Health Program (PNHP). Available from: URL : [http://www.pnhp.org/single\\_payer\\_resources/health\\_care\\_systems\\_four\\_basic\\_models.php](http://www.pnhp.org/single_payer_resources/health_care_systems_four_basic_models.php)
- Dixon A. Are medical saving accounts a viable option for funding health care? Croat Med J 2002; 43: 408-16.
- Tatar M. Sağlık Hizmetlerinin Finansman Modelleri: Sosyal Sağlık Sigortasının Türkiye'de Gelişimi. Sosyal Güvenlik Dergisi 2011; 1: 103-33.
- Carrin G, Waelkens MP, Criel B. Community-based health insurance in developing countries: a study of its contribution to the performance of health financing systems. Trop Med Int Health 2005; 10: 799-811. [CrossRef]
- Sekhri N, Savedoff W. Private health insurance: implications for developing countries. Bull World Health Organ 2005; 83: 127-34.
- Hsiao WC. Medical Saving Accounts: Lessons From Singapore. Health Aff 1995; 14: 260-6. [CrossRef]
- Deber RB, Forget EL, Roos LL. Medical savings accounts in a universal system: wishful thinking meets evidence. Health Policy 2004; 70: 49-66. [CrossRef]
- Güvercin A, Mil Hİ, Tarım B. Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı ve Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK). Bartın Üniversitesi İ.İ.B.F. Dergisi 2016; 7.
- What are the equity, efficiency, cost containment and choice implications of private health-care funding in western Europe? WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN) Report.2004.
- Gaal P, Belli PC, Mckee M, Szocska M. Informal Payments For Healthcare: Definitions, distinctions and dilemmas. J Health Polit Policy Law 2006; 31: 251-93. [CrossRef]
- Özgen H. Sağlık hizmetleri finansmanında cepten harcama: nedir? neden önemlidir? Hacettepe Üniversitesi Sağlık İdaresi Dergisi 2007; 10: 201-28.
- Huber M, Orosz E. Health expenditure trends in OECD countries, 1990- 2001. Health Care Financ Rev 2003; 25: 1-22.
- World Bank, Data and Statistics, Health Data. Available from: URL: <http://data.worldbank.org/topic/health>
- World Health Organization, 2005. Distribution of Health Payments and Catastrophic Expenditures Methodology. Discussion Paper, Number2. Available from: URL: [www.who.int/health\\_financing/documents/dp\\_e\\_05\\_2distribution\\_of\\_health\\_payments.pdf](http://www.who.int/health_financing/documents/dp_e_05_2distribution_of_health_payments.pdf).
- Çınaroğlu S. OECD'ye üye ülkelerde cepten sağlık harcamalarının hiyerarşik kümeleme analizi ile incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık İdaresi Dergisi 2015; 18: 47-60.
- Sağlık Harcamaları İstatistikleri 2016. Available from: URL: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24574>.
- Kamu ilaç harcamalarının 2016 yılı gelişimi ve 2017' den beklentiler. Available from: URL: <https://www.medimagazin.com.tr/authors/murat-ugurlu/tr-kamu-ilac-harcamalarinin-2016-yili-gelisimi-ve-2017den-beklentiler-1-109-4012.html>
- Asenso-Okyere W, Anum A, Osei-Akoto I, Adukonu A. Cost recovery in ghana: are there any changes in health care seeking behaviour? Health Policy Plan 1998; 13: 181-8. [CrossRef]
- Prescott N. Poverty, Social Services and Safety Nets in Vietnam. World Bank Discussion Paper, no 376. Washington: World Bank 1997.



# Radiologic Findings of Primary Localized Amyloidosis of Urinary Bladder

## Primer Lokalize Mesane Amiloidozunun Radyolojik Bulguları

Ali Önder Atça<sup>1</sup> , Ebru Yılmaz<sup>2</sup> , Devrim Sönmez<sup>3</sup>, Berrin Erok<sup>2</sup> , Ayhan Yılmaz<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Department of Radiology, Altınbaş University School of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Clinic of Radiology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>3</sup>Clinic of Pathology, Acıbadem Maslak Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Clinic of Radiology, Bahçelievler State Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Atça AÖ, Yılmaz E, Sönmez D, Erok B, Yılmaz A. Radiologic Findings of Primary Localized Amyloidosis of Urinary Bladder. JAREM 2018; 8(2): 109-11. DOI: 10.5152/jarem.2018.999

### ABSTRACT

Primary localized amyloidosis of the urinary bladder is a very rare disease with only 200 cases reported in the literature. However, it is an important condition because it can be easily confused with malignancy. It is most frequently observed during the fifth and sixth decade of life without sex preponderance. The classical presenting symptoms include painless gross hematuria and irritative lower urinary tract symptoms. The treatment of choice is transurethral resection, and histopathological evaluation is essential for the diagnosis and exclusion of malignancy. A close follow-up of the patient is required because of frequent recurrences. We present a case of primary localized amyloidosis of the urinary bladder with radiologic findings of a patient presenting with painless gross hematuria and mild dysuria.

**Keywords:** Primary bladder amyloidosis, painless gross hematuria, bladder tumor

### ÖZ

Primer lokalize mesane amiloidozu literatürde sadece 200 vakanın bildirilmiş olduğu oldukça nadir bir hastalıktır. Fakat benzer klinik, görüntüleme ve sistoskopi bulgularına sahip olmasından dolayı kolaylıkla malignite ile karıştırılabileceği için oldukça önemlidir. Cinsiyet ayrımı gözetmeksizin en sık 5. ve 6. dekatlarda görülür. Klasik prezantasyonu ağrısız gros hematüri ve iritatif alt üriner sistem semptomlarıdır. Tanı için histopatolojik inceleme şarttır. Tedavisi transüretal rezeksiyondur. Rekürrens sıklığı nedeni ile hastanın yakın takibi gereklidir. Biz burada ağrısız gros hematüri ve hafif dizüri ile prezente olan primer lokalize mesane amiloidoz vakamızı radyolojik bulguları ile sunuyoruz.

**Nahtar kelimeler:** Primer lokalize mesane amiloidozu, ağrısız gros hematüri, mesane tümörü

**ORCID IDs of the authors:** A.Ö.A. 0000-0002-7500-3316; E.Y.0000-0001-8681-1565; B.E. 0000-0001-8036-547X; A.Y. 0000-0003-2352-8214.

### INTRODUCTION

Amyloidosis is a heterogeneous group of disorders associated with a systemic or localized deposition of insoluble eosinophilic fibrillar protein in the extracellular spaces of various tissues or organs. Both systemic and localized amyloidosis can be primary or secondary. If associated with monoclonal plasma cell dyscrasia, it is categorized as primary, and when it occurs as a complication of chronic inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis, chronic osteomyelitis, or malignancies, it is categorized as secondary. Primary localized

amyloidosis of the urinary bladder is a rare disorder; however, it has a clinical importance because of its similar presentation and work-up findings with malignancy that of the urinary bladder. Patients characteristically present with painless gross hematuria and irritative lower urinary tract symptoms. There is no pathognomonic imaging finding that distinguishes it from carcinoma of the bladder. Therefore, a histopathological examination is essential for diagnosis.

### CASE PRESENTATION

A 53-year-old man presented to the urology department with painless gross hematuria and mild dysuria with no associated constitutional symptoms. He was a nonsmoker. His past medical history and physical examination were unremarkable. Routine biochemical tests, including renal, liver, and bone, parameters were normal. A sonographic examination revealed a mass protruding into the lumen of the urinary bladder with an irregular surface and a diameter of 12 mm. Magnetic resonance imaging (MRI) showed that the mass was hypointense on T1-weighted T1W and T2-weighted (T2W) images (Figure 1) and had a marked enhancement on postcontrast images. A

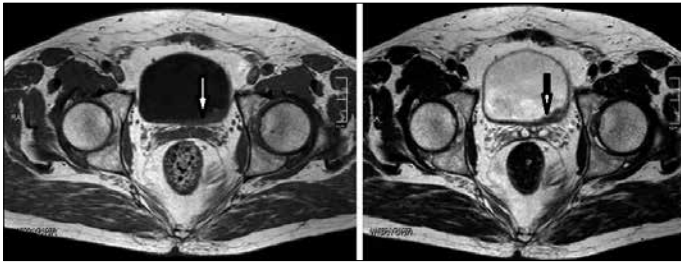


Figure 1. Hypointense mass on T1W and T2W images



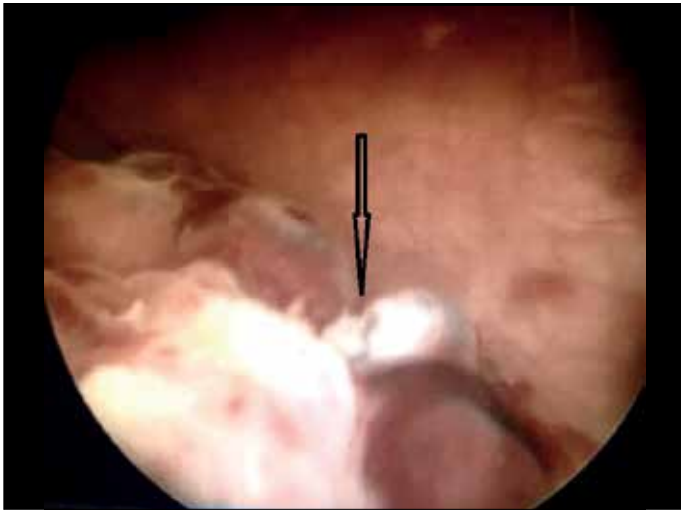
Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Ali Önder Atça,  
E-mail: atcaali@hotmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 19.11.2015 Accepted Date / Kabul Tarihi: 20.07.2017

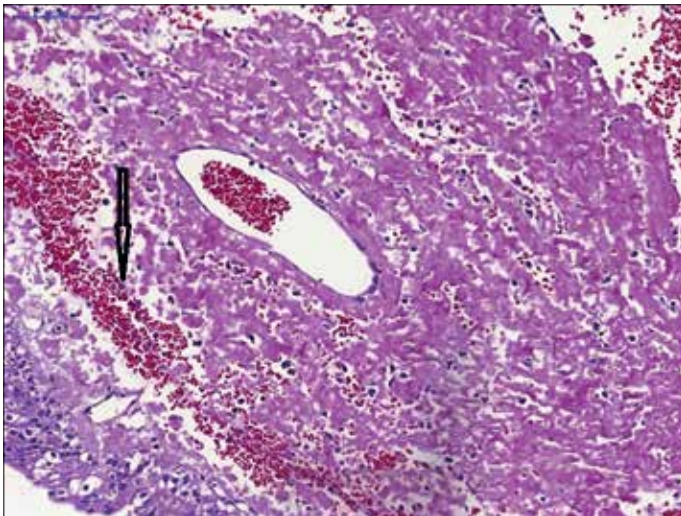
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2018.999





**Figure 2.** Cystoscopy showing urinary bladder nodules with edematous wall



**Figure 3.** Histopathology (hematoxylin and eosin staining) showing pink amorphous material in the lamina propria

cystoscopy revealed nodular masses showing edematous wall (Figure 2). The patient underwent transurethral resection. A histopathological examination with routine hematoxylin and eosin staining demonstrated pink amorphous material in the lamina propria (Figure 3). To confirm the presence of amyloid, Congo red staining was performed, and it revealed the characteristic "apple green birefringence" under polarized light microscopy. Immunoprofile studies showed an AL (Lambda) subtype. All the findings were highly suggestive of primary bladder amyloidosis. To exclude systemic amyloidosis, a further evaluation was performed. Chest X-Ray and electrocardiogram revealed no pathologic findings. Urine analysis did not show proteinuria. There was no increased lymphocyte count and protein gap. Serum and urine protein electrophoresis showed no abnormality with the normal level of kappa- and lambda-free light chains. After the exclusion of systemic amyloidosis, primary localized bladder amyloidosis diagnosis was confirmed, and a cystoscopic follow-up was suggested. Written informed consent was obtained from the patient who participated in this study.

## DISCUSSION

Primary localized bladder amyloidosis is a very rare disorder. Only 200 cases have been reported in literature according to Wilkinson et al. (1). Localized amyloidosis, also known as amyloidoma, entails local amyloid accumulation in the extracellular compartments of tissues, resulting in nodular masses. It is observed at various sites in the body, including lungs, trachea, larynx, tongue, skin, nervous system, gastrointestinal tracts, and urinary tract (2). Although these amyloid deposits are derived from monoclonal light chains, they are not associated with systemic clonal plasma cell diseases. The usual presenting symptoms include painless gross hematuria and irritative lower urinary tract symptoms (3). While primary systemic amyloidosis is usually not associated with lower urinary tract symptoms, primary localized bladder amyloidosis is often accompanied by these clinical findings (4, 5). Bladder amyloidosis is radiologically seen as bladder wall thickening or mass lesion, and in most of the cases, it is difficult to differentiate from primary urothelial carcinoma. In bladder amyloidosis, a linear calcification of the bladder wall may be seen (6, 7). In the present case, there was no calcification. Another finding related with amyloidosis is hypointensity in the bladder wall on T2-weighted imaging. However, desmoplastic metastases and lymphomatous involvement may also demonstrate the same signal characteristics on T2-weighted imaging (8). Cystoscopically, amyloid deposits within the bladder wall mostly result in nodular or polypoid lesions. As most radiological findings and macroscopic appearances may mimic primary urothelial carcinoma, histopathological examination showing the presence of monoclonal light chains in the resection specimen is essential for diagnosis. After the exclusion of systemic disease, surgical excision is the choice of treatment. The clinical course is generally benign, but because the post-resection recurrence rate is as high as 50% (6, 9), long-term follow-up with a cystoscopic examination is recommended.

## CONCLUSION

Primary localized amyloidosis of the urinary bladder is very rare, but because it presents with clinical, radiological, and cystoscopic findings that are similar to those of primary urothelial carcinoma of the bladder, it has a diagnostic importance. Although there are some imaging findings that are seen in amyloidosis, no pathognomic finding is present radiologically. It has a benign clinical course and transurethral resection is usually curative. Therefore, a histopathological examination is essential to make the definitive diagnosis and to avoid overtreatment. Another important point is the exclusion of the systemic disease when AL amyloidosis is diagnosed histopathologically. Because of the high recurrence rate, long-term follow-up is recommended.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from the patient who participated in this case.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – A.Ö.A., B.E., E.Y.; Design – B.E., A.Ö.A., D.S.; Supervision – B.E., A.Y., E.Y.; Resources – A.Y., B.E., D.S.; Materials – D.S., B.E., A.Y.; Data Collection and/or Processing – A.Ö.A., E.Y., A.Y.; Analysis and/or Interpretation – A.Ö.A., B.E., E.Y.; Literature Search – D.S., A.Y., E.Y.; Writing Manuscript – A.Ö.A., E.Y., A.Y.; Critical Review – B.E., D.S., A.Ö.A.; Other – B.E., D.S., A.Ö.A.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – A.Ö.A., B.E., E.Y.; Tasarım – B.E., A.Ö.A., D.S.; Denetleme – B.E., A.Y., E.Y.; Kaynaklar – A.Y., B.E., D.S.; Malzemeler – D.S., B.E., A.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.Ö.A., E.Y., A.Y.; Analiz ve/veya Yorum – A.Ö.A., B.E., E.Y.; Literatür Taraması – D.S., A.Y., E.Y.; Yazıyı Yazan – A.Ö.A., E.Y., A.Y.; Eleştirel İnceleme – B.E., D.S., A.Ö.A.; Diğer – B.E., D.S., A.Ö.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERENCES

1. Wilkinson M, Fanning DM, Flood H. Primary bladder amyloidosis. *BMJ Case Rep* 2011; 20: 2011. [CrossRef]
2. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR 3rd, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957-9. [CrossRef]
3. Lehtonen T, Makinen J, Wikström S. Localized amyloidosis of urinary bladder. *Eur Urol* 1991; 20: 113-6. [CrossRef]
4. Malek RS, Wahner-Roedler DL, Gertz MA, Kyle RA. Primary Localized Amyloidosis of the Bladder: Experience with Dimethyl Sulfoxide Therapy. *J Urol* 2002; 168: 1018-20. [CrossRef]
5. Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1264-8. [CrossRef]
6. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, Kim B, King BF Jr, LeRoy AJ. Imaging Evaluation of Amyloidosis of the Urinary Tract and Retroperitoneum. *Radiographics* 2011; 31: 1569-82. [CrossRef]
7. Thomas SD, Sanders PW 3rd, Pollack H. Primary amyloidosis of urinary bladder and ureter: cause of mural calcification. *Urology* 1977; 9: 586-9. [CrossRef]
8. Kato H, Toei H, Furuse M, Suzuki K, Hironaka M, Saito K. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder. *Eur Radiol* 2003; 13: L109-12. [CrossRef]
9. Ferch R, Haskell R, Farebrother T. Primary amyloidosis of the urinary bladder and ureters. *Br J Urol* 1997; 80: 953-4. [CrossRef]





# Üreterde Plazmasitoid Varyant Ürotelyal Karsinom

## Plasmacytoid Variant of Urothelial Carcinoma in Ureter

Süleyman Bulut<sup>1</sup> , Binhan Kağan Aktaş<sup>1</sup> , Cevdet Serkan Gökkaya<sup>1</sup> , Ayşe Çiftçi<sup>2</sup> , Cüneyt Özden<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

**Cite this article as:** Bulut S, Aktaş BK, Gökkaya CS, Çiftçi A, Özden C. Plasmacytoid Variant of Urothelial Carcinoma in Ureter. JAREM 2018; 8(2): 112-5. DOI: 10.5152/jarem.2018.1470

### ÖZ

Plazmasitoid ürotelyal karsinom, çoğunlukla mesanede görülen ürotelyal transizyonel hücreli karsinomun oldukça nadir bir formu olup patoloğun dikkatli yaklaşımı sonucu histolojik olarak tanısı konulan bir durumdur. Genelde tanısı zor konulduğu için vakaların çoğu ileri evrede metastazla gelmektedir. Hastalıkla ilgili veri az olduğundan, tedavi olarak üroloji kılavuzlarında net bir protokol bulunmamaktadır. Bu çalışmada, literatürde ilk defa yer alacak olan üreterde plazmasitoid varyant ürotelyal karsinom vakası sunulması amaçlandı.

**Anahtar kelimeler:** Plazmasitoid ürotelyal karsinom, üreter, metastaz

### ABSTRACT

Plasmacytoid urothelial carcinoma is a relatively rare form of urothelial transitional cell carcinoma, which primarily presents in the bladder. A cautionary approach is required by the pathologist for the final histologic diagnosis. Since the diagnosis is usually challenging, most cases are diagnosed as metastases in the advanced stage. No clear protocol exists in the urology guidelines as a treatment because there are few data present regarding the disease. In the present study, we aimed to present a case of ureteral plasmacytoid variant of urothelial carcinoma, which to our knowledge is the first to appear in the literature.

**Keywords:** Plasmacytoid urothelial carcinoma, ureter, metastasis

**ORCID IDs of the authors:** S.B. 0000-0002-7607-129X; B.K.A. 0000-0003-0707-9308; C.S.G. 0000-0002-1466-6490; A.Ç. 0000-0001-7524-0912; C.Ö. 0000-0003-0101-6904.

### GİRİŞ

Plazmasitoid ürotelyal karsinom, çoğunlukla mesanede görülen ürotelyal transizyonel hücreli karsinomun oldukça nadir bir formu olup patoloğun dikkatli yaklaşımı sonucu histolojik olarak tanısı konulan bir durumdur. Oldukça agresif seyirli bir hastalık olması sebebiyle ürolog ve patoloğa tanı aşamasında çok iş düşmektedir. Plazmasitoid ürotelyal karsinom (PUC) Dünya Sağlık Örgütü'nün 2004 sınıflamasına göre ürotelyal karsinomun en nadir görülen tiplerinden biri olarak tanımlanmıştır (1). Genelde tanısı zor konulduğu için vakaların çoğu ileri evrede metastazla gelmektedir. Biz de kliniğimizde literatürde ilk defa yer alacak olan üreterde plazmasitoid varyant ürotelyal karsinom vakasını sunmayı amaçladık.

### OLGU SUNUMU

Kırk altı yaşında bayan hasta iki aydır sol yan ağrısı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yapılan tetkikler sonucunda bilgisayarlı tomografide sol böbrek toplayıcı sisteminde grade 1-2 düzeyinde hidronefroz ayrıca sol üreterde proksimal ve orta kesimde dilatasyon ve üreterovezikal bileşmeye yaklaşık 6-7 cm mesafede lümeni dolduran kontrastlanan yumuşak doku tesbit edildi. Bu seviyenin proksimalinde üreter dilate ve tortiyoze idi. Distalde ise üreterde dilatasyon izlenmiyordu. Mesanede de herhangi bir patoloji izlenmemekteydi.

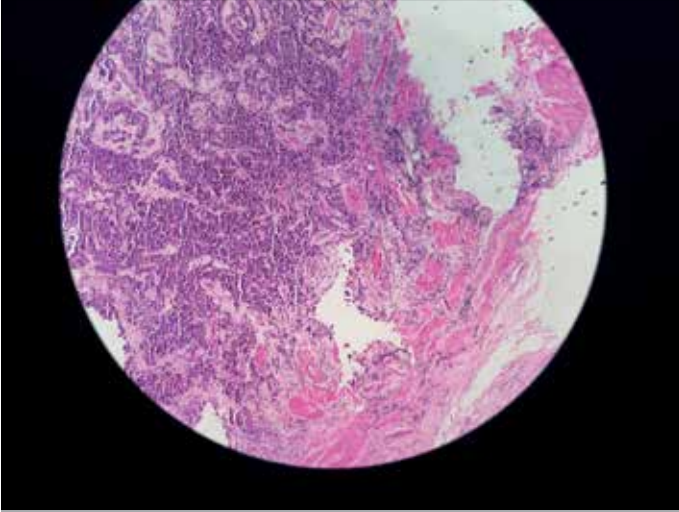
Bu sonuç üzerine hasta kliniğimizde ileri araştırma ve tedavi için yatırılıp gerekli rutin hazırlıklar tamamlandıktan sonra genel anestezi eşliğinde ameliyata alındı. Hastanın sistoskopisinde mesane normaldi. Bunun ardından sol üreterorenoskopi yapılmaya başlandı. Fakat üreter alt 1/3 kesimden yukarıya geçilemedi, bunun üzerine sol üreter katateri takılarak eksplorasyona karar verildi ve hasta supin pozisyona çevrilerek sol gibson kesiyile explore edildi. Eksplorasyonda üreter iliak damarlarla çarpıştığı düzeylerde çevreye ileri derecede yapıştı. Üreter mesaneye kadar diseke edildi. İliak çapraz düzeyinde üreterde 1cm'lik segmentte sertlik gözlemlendi. Proksimali dilate gözlemlendi. Üreter katateri çıkarıldı. Proksimalden üretere yapılan vertikal 1 cm'lik insizyondan mesaneye katater gönderildi. Kataterin mesaneye geçtiği gözlemlendi ardından üreterdeki 1cm'lik mevcut inflamatuvar görünümlü sertlikten frozen alındı. Frozen sonucunda inflamatuvar ve plazmasitoid reaksiyon gözlemlendi fakat patoloji tarafından benign veya malign ayrımı yapılamayacağı söylendi. Preparatın parafin blok şeklinde inceleneceği bildirildi. Bunun üzerine ileri tedavi için patoloji sonucunun beklenmesine karar verilerek sol üretere 4,8F 26 cm double-j katater takılıp üreter primer suture edilerek ameliyat sonlandırıldı.

Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınmamıştır.

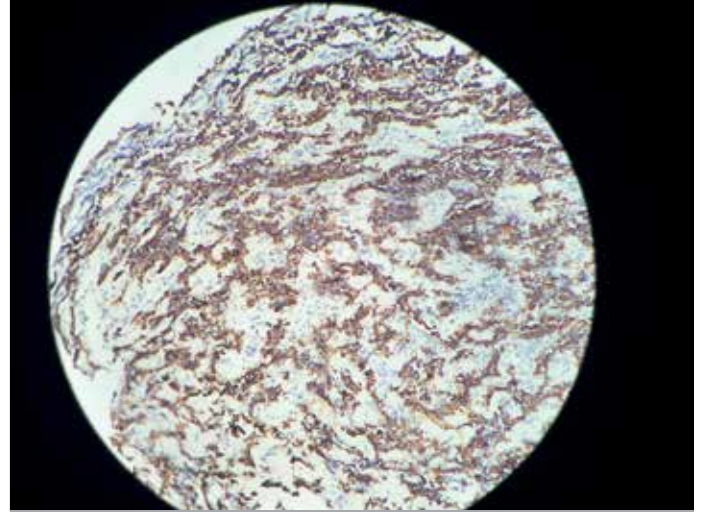


Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Süleyman Bulut,  
E-posta: drsbulut01@gmail.com

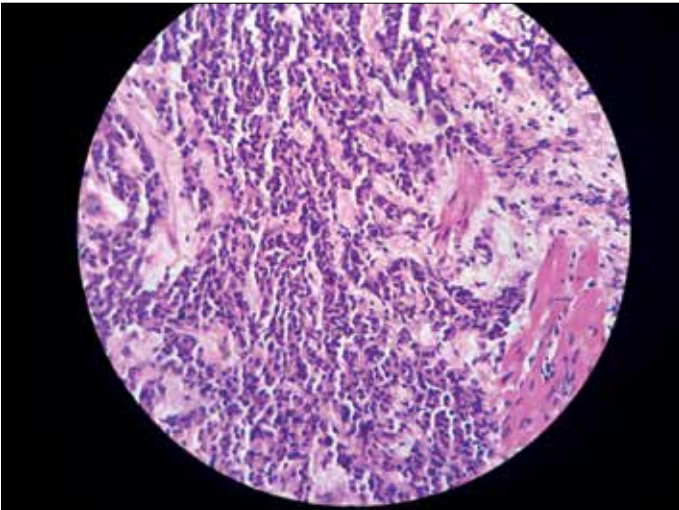
Geliş Tarihi / Received Date: 23.02.2017 Kabul Tarihi / Accepted Date: 19.07.2017  
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2018.1470



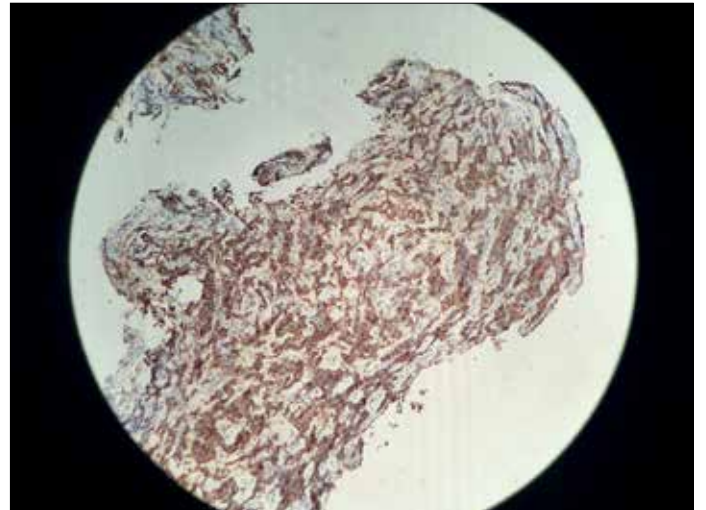
**Resim 1.** H&E x 10 BBA: Müskülaris propriayı infiltre eden eksantrik nukleuslu dar eozinofilik sitoplazmalı üniform ve plazmasitoid görünümünde atipik ürotelyal hücreler izlenmektedir



**Resim 3.** 34BE12 x BBA: Plazmasitoid varyant ürotelyal karsinomda 34BE12 ile sitoplazmik ekspresyon



**Resim 2.** H&E x 40 BBA: Müskülaris propriayı infiltre eden eksantrik nukleuslu dar eozinofilik sitoplazmalı üniform ve plazmasitoid görünümünde atipik ürotelyal hücreler izlenmektedir



**Resim 4.** CD 138 x 10 BBA: CD138 ile sitoplazmik ve membranöz ekspresyon

### Patoloji

Gönderilen biyopsi örneği kesitlerde H&E (Resim 1, 2) ile boyalı kesitlerde fibromüsküler dokuyu infiltre eden uniform görünümde küçük hiperkromatik nükleuslu eozinofilik sitoplazmalı bir kısmı plazmasitoid görünümde atipik hücreler dikkati çektiği ve bunun üzerine yapılan immünohistokimyasal incelemelerde bu hücrelerde PanCK, 34BE12 (Resim 3), CK7 ve CD138 (Resim 4, 5) ile yaygın p63 (Resim 6) ile fokal ekspresyon izlenirken Kappa, Lambda, CK20, Trombomodilin, LCA, Kromogranin A, CD56 ve CEA ile ekspresyon görülmediği ve sonuç olarak mevcut histomorfolojik ve immünohistokimyasal bulguların olguda malign bir epitelyal tümör ve öncelikle plazmasitoid varyant ürotelyal karsinomu düşündürdüğü raporlandı.

Bu patoloji sonucu hastaya bildirildi ve radikal nefroüretrektomi ve mesaneden cuff eksizyonu yapılması planlanarak hasta kliniğimize tekrar çağrıldı.

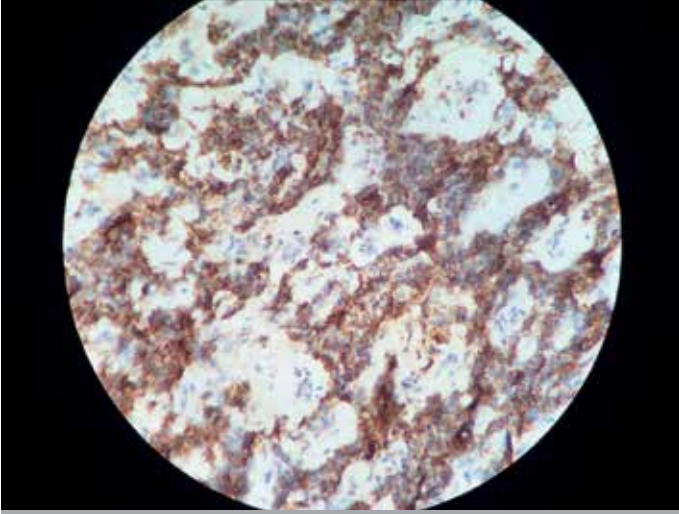
### TARTIŞMA

Son yıllarda ürotelyal karsinomların tanı sıklığının artmasıyla birlikte hastalarda ciddi değişik varyantlarda görülmeye başlanmıştır. Bu lezyonların tanınması tedavileri açısından önemlidir. Bunlar içerisinde bulunan ürotelyal karsinom plazmasitoid varyantın daha çok ileri yaşta görülmesi ve gecikmiş tanı konması sebebiyle tedavisi oldukça zordur ve hastalık agresif seyir izlemektedir (2).

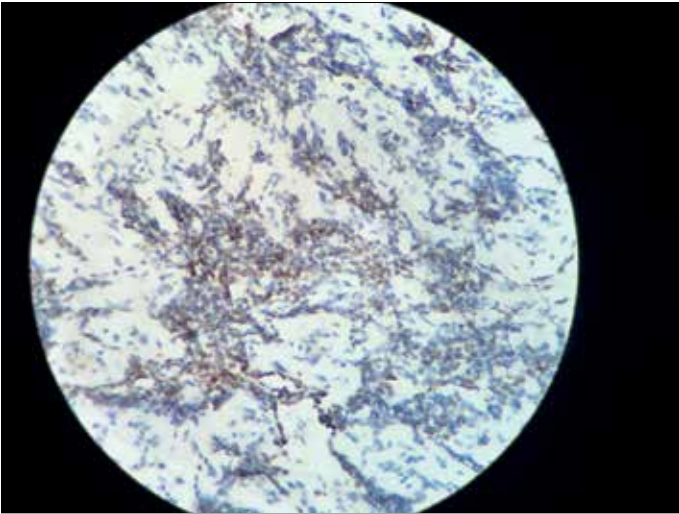
Literatür tarandığında ilk defa Sahin ve ark. (3) 1991 yılında 63 yaşında erkek hastada plazmasitoid varyant içeren mesanenin transizyonel hücreli karsinomunu sunmuşlardır.

Tüm hastalarda tanılar transüretal rezeksiyon sonrası konulmaktadır fakat bizim vakamızda farklı olarak hastanın sistoskopisi normal idi ve üreterorenoskopide darlıktan dolayı üreterden geçilemeyince hasta eksplore edilip ele gelen fibröz kitle nedeniyle alınan doku örneğinden tanı konulmuştur.





**Resim 5.** CD 138 x 20 BBA: CD138 ile sitoplazmik ve membranöz ekspresyon



**Resim 6.** P63 x 40BBA: p63 ile nükleer ekspresyon

Hastalığın tanısı zor olduğu için başka hastalıklarla kolayca karışabilmektedir bunlar arasında plazma hücre infiltrasyonlu sistit, lenfomalar, lenfoepitelyomalar ve metastatik karsinomalar bulunmaktadır. Tanıda en çok yardımcı olan immünohistokimyasal boyamalarıdır. Hastamızda da nitelik yapılan immünohistokimyasal boyamalar sonucu tanı konulabilmiştir.

Bu varyantla ilgili tanı zorluğu dışında işin diğer bir zor tarafı da elimizde hastalıkla ilgili klinik, patolojik ve immünohistokimyasal veriler oldukça sınırlıdır (4). Literatürde şu ana kadar ki en büyük vaka serileri 31 ve 32 hasta içermektedir (5, 6). Plazmasitoid varyant ürotelyal karsinomun tüm kas invaziv ürotelyal karsinomların yaklaşık %3'ünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (5, 7).

Hastalardaki en yaygın semptomlar hematüri, pollaküri, urgency ve abdominal ağrıdır. Ancak hastalığın geç evrelerine kadar hematüri görülmediği için tanılar gecikmektedir (8) ki bu durumda hastanın tedavisini zorlaştırmaktadır. Bizim hastamızda da son iki ay içerisindeki yan ağrısı dışında herhangi bir ürolojik semptom olmamıştır. Hastalıkla ilgili veriler az olduğu için tedavi olarak üroloji kılavuzlarında da net bir protokol bulunmamaktadır. Plazma-

sitoid ürotelyal karsinom tanısı konmuş hastaların tedavi yaklaşımında hastalık yüksek invazivleşme eğiliminde olduğu için agresif tedaviler önerilmektedir. Transüretral mesane rezeksiyon sonrası hastada metastaz yoksa radikal sistektomi ilk basamakta düşünülmelidir (8). Ayrıca tedavide hem neoadjuvan hem de adjuvan tedavilerde göz önünde bulundurulmalıdır.

## SONUÇ

Plazmasitoid varyant ürotelyal kanserler farklı patolojik ve klinik özellikleri olan bir durumdur. Erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Burada tabii ki öncelikle patolojiye çok iş düşmektedir. Çünkü tanı ancak gerekli immünohistokimyasal araştırmalar neticesinde konabilmektedir. Tedavide agresif multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu yüzden hastalıkla ilgili daha geniş verilere ihtiyaç vardır. Gelecekte plazmasitoid varyant dışında da farklı alt tiplerin olacağı düşünülmekte olup ileride patoloji ve ürolojiye daha çok iş düşeceğini söyleyebiliriz.

**Hasta Onamı:** Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – C.S.G.; Tasarım – S.B.; Denetleme – B.K.A.; Kaynaklar – S.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – A.Ç.; Analiz ve/veya Yorum – C.Ö.; Literatür Taraması – B.K.A.; Yazıyı Yazan – S.B.; Eleştirel İnceleme – B.K.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Due to the retrospective design of the study, informed consent was not taken.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – C.S.G.; Design – S.B.; Supervision – B.K.A.; Resources – S.B.; Data Collection and/or Processing – A.Ç.; Analysis and/or Interpretation – C.Ö.; Literature Search – B.K.A.; Writing Manuscript – S.B.; Critical Review – B.K.A.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Lopez-Beltran A, Cheng L. Histologic variants of urothelial carcinoma: differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 2006; 37: 1371-88. [CrossRef]
2. Zukerberg LR, Harris NL, Young RH. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. A report of five cases. Am J Surg Pathol 1991; 15: 569-76. [CrossRef]
3. Sahin AA, Myhre M, Ro JY, Sneige N, Dekmezian RH, Ayala AG. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. Acta Cytol 1991; 35: 277-80.
4. Rahman K, Menon S, Patil A, Bakshi G, Desai S. A rare case of plasmacytoid urothelial carcinoma of bladder: Diagnostic dilemmas and clinical implications. Indian J Urol 2011; 27: 144-6. [CrossRef]
5. Keck B, Stoehr R, Wach S, Rogler A, Hofstaedter F, Lehmann J, et al. The plasmacytoid carcinoma of the bladder-Rare variant of aggressive urothelial carcinoma. Int J Cancer 2011; 129: 346-54. [CrossRef]

6. Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, Munsell MF, Millikan RE, Dinnery CP, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis and peritoneal carcinomatosis. *J Urol* 2013; 189: 1656-61. [\[CrossRef\]](#)
7. Keck B, Wach S, Stoehr R, Kunath F, Bertz S, Lehmann J, et al. Plasmacytoid variant of bladder cancer defines patients with poor prognosis if treated with cystectomy and adjuvant cisplatin-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2013; 13: 71. [\[CrossRef\]](#)
8. Wang Z, Lu T, Du L, Hu Z, Zhuang Q, Li Y, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: A clinical pathological study and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5: 601-8.



# Giant Ludwig Angina Reason of Airway Obstruction

## Hava Yolu Obstrüksiyonuna Yol Açan Dev Ludwig Anjini

Yüce İslamoğlu<sup>1</sup>, Tural Fetullayev<sup>2</sup>, Süha Beton<sup>2</sup>, Başak Ceyda Meco<sup>3</sup>, Cem Meco<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Otorhinolaryngology and Head Neck Surgery, Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology and Head Neck Surgery, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Department of Anesthesia and Reanimation, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Cite this article as: İslamoğlu Y, Fetullayev T, Beton S, Meco BC, Meco C. Giant Ludwig Angina Reason of Airway Obstruction. JAREM 2018; 8(2): 116-8. DOI: 10.5152/jarem.2018.1678

### ABSTRACT

Ludwig angina is an aggressively spreading phlegmon or cellulite affecting the mouth floor and submandibular and sublingual tissues of the mouth. The disease is mostly seen in patients aged 20–50 years with abscess or gingivitis of lower teeth. Early diagnosis is very important because this is a life-threatening disease. A 55-year-old male patient with the complaints of high body temperature despite the usage of intravenous antibiotics, somnolence, increased difficulty in breathing, and swelling in the neck was diagnosed with Ludwig angina and abscess was urgently drained. Head-neck region abscess intervened by team work can cause less mortality and morbidity.

**Keywords:** Ludwig angina, airway obstruction, neck abscess

### ÖZ

Ludwig anjini; ağız tabanı, submandibular ve sublingual dokulara hızlıca yayılan flegmon ya da selülit durumudur. Genellikle 20-50 yaş aralığında alt dişlere bağlı gingivitis ya da apse hallerinde görülür. Hayatı tehdit edebilen bir durum olduğundan erken tanı çok önemlidir. Elli beş yaşında hasta paranteral antibiyotik kullanımına rağmen düşmeyen ateş, somnolans, nefes almada zorluk ve boyunda şişlikle ludwig anjini tanısı aldı ve apse acil olarak boşaltıldı. Baş boyun bölge apselerinde mortalite morbiditeyi engellemek için takım çalışması önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Ludwig anjini, hava yolu obstrüksiyonu, neck abscess

ORCID IDs of the authors: Y.İ. 0000-0002-1294-7088.

### INTRODUCTION

Ludwig angina is an aggressively spreading phlegmon or cellulite affecting the mouth floor and submandibular and sublingual tissues of the mouth. It was defined for the first time by Wilhelm Friedrich von Ludwig in 1836 as "gangrenous inflammation of the connective tissue of the neck progressing to tissues around the small muscles between larynx and mouth floor" (1). The disease is mostly seen in patients aged 20–50 years with abscess or gingivitis of lower teeth (2). Incidence of Ludwig angina in men is reported to be 2–3 times more than that in women. Early diagnosis is very important because this is a life-threatening disease and is more frequently seen after long-term neglected dental hygiene. Increased dental care and easy communication with dentist decreased the incidence of the disease, caused by this reason (3). In this report, the patient was diagnosed approximately after 15 days. Written patient consent was obtained from the patient for this publication.

### CASE PRESENTATION

A 55-year-old male patient was directed to tertiary Ankara University School of Medicine İbni Sina Hospital with the complaints of non-decreasing high body temperature despite the usage of in-

travenous antibiotics, somnolence, increased difficulty in breathing, and swelling in the neck. Clinical history revealed that sore throat, swelling in the neck, difficulty in swallowing, and trismus complaints started approximately 20 days before and increased by the time of the visit, and for 2 weeks oral intake was low. Blood analysis revealed Na=120 mEq/L and Cl=77 mEq/L; the body temperature of the patient was 38.5°C. The patient, who had reduced mouth opening and tongue motion, had bad dental hygiene and gingivitis. Flexible endoscopic inspection revealed fluctuant mass in the submental area with unknown boundaries and clearly narrowed airway between tongue base and oropharynx (Figure 1). Patient was followed up for hypertension and type 2 diabetes mellitus diagnoses. He was diagnosed with bipolar affective abnormality 15 years, had not been taking medications for it for the last 5 years. Computer tomography of the neck revealed a 7.5 × 5.5-cm lesion compatible with abscess, which caused the pressure on oropharynx under the tongue (Figure 2). It was decided urgently to drain the abscess narrowing the airway and making somnolence. However, because the mouth opening was limited and area was reduced due to the abscess pressure, opening of tracheotomy with local anesthesia for the control of

This study was presented in the 11<sup>th</sup> International Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Congress, 17-19 April 2014, Ankara, Turkey. Bu çalışma 11. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sunulmuştur, 17-19 Nisan 2014, Ankara, Türkiye.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Yüce İslamoğlu,  
E-mail: yuceislamoglu@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 09.08.2017 Accepted Date / Kabul Tarihi: 05.03.2018

© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
DOI: 10.5152/jarem.2018.1678





**Figure 1.** Computer tomography scan of the abscess

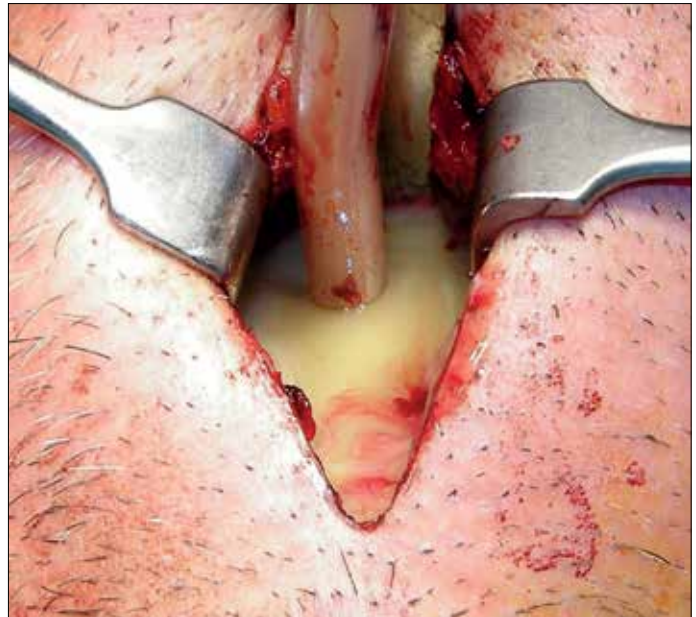


**Figure 2.** Endoscopic view of the abscess

the airway and subsequently draining the abscess under general anesthesia was last decision. However, patient did not conform to the tracheotomy; therefore, it was decided to try intubation in awake condition. After urgent tracheotomy preparations, the patient was intubated by anesthesia team with the help of flexible endoscopy in awake condition. Abscess (approximately 150 cc pus) was drained (Figure 3). Nasogastric probe was placed for feeding and decided not to extubate for edema in airway to pass. Two days after the operation, the patient was smoothly extubated, oral feeding was started, and general state and blood values had improved. Six days after the operation, the patient was discharged from the hospital. Consent form was taken from the patient for this paper.

## DISCUSSION

The main principle in the treatment of Ludwig angina is early diagnosis (4). If early diagnosis is done, the disease can be treated



**Figure 3.** Drained abscess

before complications occur and danger for life is decreased. In our case, because of late diagnosis, malnutrition and delirium occurred. In addition, the size of the abscess increased and endangered the airway.

Despite the usage of very effective antibiotics, mortality ratio is 8%–9% because of large number of complications involved with Ludwig angina. Usual complications include mediastinitis, asfixia, septicemia, and empyema (5). Asfixia and aspiration is related to insufficient protection of airway, so urgently discharging abscess, intubation, or tracheotomy should be performed for airway safety. However, during the operation may be intubation could not be done because of the abscess rupture and patient could be lost (6). Therefore, intubation should be performed by experienced persons; if enough equipment exists, even nasotracheal should be tried. At that moment, conditions should be prepared for urgent tracheotomy. Therefore, in this clinical picture, if operation is done in emergency room conditions, anesthesiologist and otolaryngologist should be urgently called for emergency service. In our case, intubation was performed in operation room conditions with the flexible endoscope. This case should be role to clinicians because in a case of giant Ludwig angina, patient could be intubated and tracheostomy abandoned.

Abscess drainage can be tried with injection aspiration, but in case of dense or excessive abscess content, incision drainage followed by drainage application is needed. Antibiotics treatment should be initiated immediately after abscess is drained. Considering flora elements of mouth cavity, particularly that 75% of the flora are anaerobic bacteria, anaerob effective antibiotics must be included to the treatment regime (5). In our case, treatment with intravenous sulbactam ampicillin and metronidazole was started.

## CONCLUSION

Airway can be in danger very frequently because of the complex abscess formed in the head-neck area. Although these abscesses

are frequently seen, they can be confused with other diseases, thereby delaying the diagnosis. Emergency doctor should be careful in airway problems and be prepared for possible complex cases.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Design - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Supervision - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Resources - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Materials - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Data Collection and/or Processing - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Analysis and/or Interpretation - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Literature Search – Y.İ.; Writing Manuscript - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Critical Review - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Other - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Tasarım - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Denetleme - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Kaynaklar - Y.İ.,

T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Malzemeler - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Analiz ve/veya Yorum - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Literatür Taraması – Y.İ.; Yazıyı Yazan - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Eleştirel İnceleme - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.; Diğer - Y.İ., T.F., S.B., B.C.M., C.M.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERENCES

1. Von Ludwig WF, "Über eine in neuerer Zeit wiederholt hier vorgekommene Form von Halsentzündung. Medicinisches Correspondenzblatt des Württembergischen ärztlichen Vereins," Stuttgart, vol. 6, pp. 21–25, 1836.
2. Quinn Jr FB, "Ludwig angina," Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery, vol. 125, p.599, 1999. [CrossRef]
3. DeAngelis AF, Barrowman RA, Harrod R, Nastri AL. Review article: Maxillofacial emergencies: oral pain and odontogenic infections. Emerg Med Australas 2014; 26: 336-42. [CrossRef]
4. Kassam K, Messiha A, Heliotis M. Ludwig's Angina: The Original Angina. Case Rep Surg 2013; 2013: 974269. [CrossRef]
5. Sethi DS, Stanley RE. Deep neck abscess: changing trends. J Laryngol Otol 1994; 108: 138-43. [CrossRef]
6. Fellini RT, Volquind D, Schnor OH, Angeletti MG, Souza OE. Airway management in Ludwig's angina - a challenge: case report. Rev Bras Anesthesiol 2017; 67: 637-40. [CrossRef]



# A Child with Ataxia Telangiectasia with Persistent Hematuria due to Bladder Wall Telangiectasia

Ataksi Telenjiektazili Çocukta Mesane Duvarı Telenjiektazilerine İkincil Persistan Hematüri

İlke Onur Kazaz , Fatih Çolak , Ahmet Serdar Teoman , Ersagun Karagüzel 

Department of Urology, Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey

**Cite this article as:** Kazaz İO, Çolak F, Teoman AS, Karagüzel E. A Child with Ataxia Telangiectasia with Persistent Hematuria due to Bladder Wall Telangiectasia. *JAREM* 2018; 8(2): 119-20. DOI: 10.5152/jarem.2018.1861

## ABSTRACT

Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive immunodeficiency syndrome. The presence of telangiectasias may vary in location; however, bladder wall telangiectasias are rarely seen and may cause fatal hematuria. In the present case, a child with AT also diagnosed as acute lymphoblastic leukemia presented with persistent hematuria. In cystourethroscopy session, there have been extensive hemorrhagic bladder wall telangiectasias. Persistent hemorrhage was controlled with telangiectasia fulguration and continuous intravesical tranexamic acid infusion. As a result, we advocate early cystoscopy for patients with AT who develop hematuria and intravesical continuous tranexamic acid infusion after telangiectasia fulguration for the management of hemodynamically significant hemorrhage.

**Keywords:** Ataxia telangiectasia, persistent hematuria, bladder, fulguration

## ÖZ

Ataksi telenjiektazi (AT) otozomal resesif geçişli bir immün yetmezlik sendromudur. Vücudun çeşitli yerlerinde görülebilen telenjiektaziler arasında mesane duvarı telenjiektazileri nadiren görülmektedir ve hayatı tehdit eden hematüri ataklarına sebep olabilir. Olgumuz, AT'nin yanında akut lenfoblastik lösemi tanısı almış olup inatçı hematüri kliniği ile değerlendirildi. Yapılan tanısal sistouretrioskopisinde mesanede yaygın hemorajik telenjiektazi alanları görüldü. Telenjiektazilerin neden olduğu kanama, fulgurasyon ve traneksamik asitin intravezikal yoldan sürekli infüzyonu ile kontrol altına alındı. Sonuç olarak AT'li hematürik hastalarda farklı tedavi seçenekleri olsa da, erken sistouretrioskopi ve ardından telenjiektazilerin fulgurasyonu ile intravezikal traneksamik asit uygulanması, kanama kontrolünü sağlamada etkilidir.

**Anahtar kelimeler:** Ataksi telenjiektazi, inatçı hematüri, mesane, fulgurasyon

**ORCID IDs of the authors:** İ.O.K. 0000-0002-2106-0016; F.Ç. 0000-0002-1161-9875; A.S.T. 0000-0003-4592-9748; E.K. 0000-0003-4270-0147.

## INTRODUCTION

Ataxia telangiectasia (AT) is an autosomal recessive immunodeficiency syndrome. The presence of telangiectasias may vary in location. Here we present the case of an 11-year-old female patient diagnosed as AT with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who developed clinically significant persistent hematuria due to bladder wall telangiectasias. It is rarely seen.

## CASE PRESENTATION

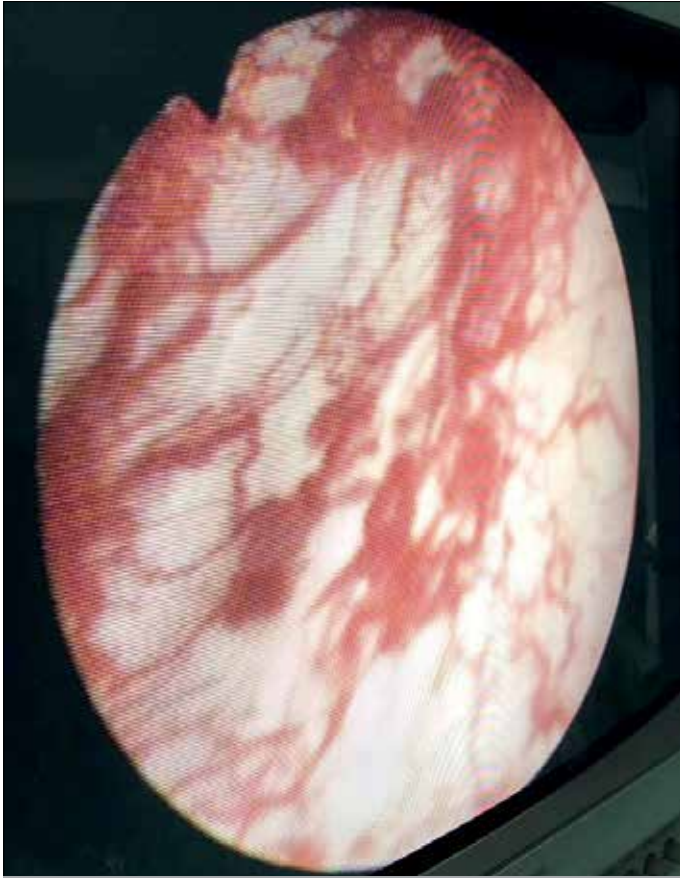
An 11-year-old girl was diagnosed with ataxia telangiectasia when she was a toddler (18 months old). At 8 years of age, she was diagnosed as high-risk ALL and received St. Jude ALL chemotherapy protocol. She was admitted to our hospital 7 months ago with the complaint of persistent hematuria, which needed blood transfusions. She was consulted to us for cystourethroscopy, and a written consent form was taken from her family in Karadeniz Technical University School of Medicine, Department of Urology. Cystourethroscopy revealed active hemorrhagic diffuse telangiectasias on whole bladder wall (Figure 1). These hemorrhagic telangiectasias on the bladder wall were fulgurated. After fulguration, tranexamic acid was administered as continuous intravesical irrigation until the end of the first postoperative week. Subsequently, there was no hematuria.

## DISCUSSION

Ataxia telangiectasia is an autosomal recessive immunodeficiency syndrome with cerebellar ataxia, oculocutaneous telangiectasia, and sensitivity to radiation (1). The genetic defect in patients with AT is in the ATM genome (11q) resulting defect in DNA repair and susceptibility to malignancies (2). Because it is a DNA-defective gene disorder, patients with AT may develop malignancies. Most common malignancy in patients with AT is ALL. Our patient was also diagnosed with "high-risk ALL" 2 years ago and received systemic chemotherapy.

Telangiectasias are mostly on oculocutaneous area. They are most significant and pathognomonic lesions in AT. Sometimes these may be located anywhere on body. However, bladder wall telangiectasias are rarely seen and may cause persistent fatal hematuria.

There are various opinions regarding the mechanisms of persistent hematuria due to these telangiectasias (3-7). One study mentioned that hematuria episodes were secondary to the cyclophosphamide-based chemotherapy treatment in patients with AT with ALL (5). Another study reported that these patients could undergo hematuria with increased chemotherapy toxicity because of DNA-repair defects despite the administration of the



**Figure 1.** Active hemorrhagic diffuse telangiectasias on the patient's bladder wall

lower cyclophosphamide doses and the administration of the protective agent Mesna (Uromitexan; Eczacıbaşı-Baxter Medical, İstanbul, Turkey) (6). In another study, patients with AT were reported to be immunocompromised, resulting in the development of hemorrhagic cystitis by infection with human polyomaviruses (BK and JC viruses), which may lead to life-threatening persistent hematuria attacks (8). Laboratory examinations of our patient did not reveal any opportunistic viral infection. It is known that she received cyclophosphamide (chemotherapy accompanied by Mesna); nevertheless, there is no evidence that caused persistent hematuria when taken the chemotherapy regimen.

Clinically, it may be difficult to manage hematuria in patients with AT, necessitating interventional treatment options, such as silver nitrate instillation to bladder, vaporization of lesions with laser or diathermy, selective vesical artery embolism, and even cystectomy, as reported in the literature (4, 5). Our patient underwent telangiectasia fulguration those seen in her cystourethroscopy as diffuse hemorrhagic telangiectasias on whole bladder wall. After the fulguration, intravesical continuous tranexamic acid infusion was administered using Foley catheter for a week. Finally, there was no macroscopic hematuria observed. We believe that this successful treatment may be a treatment option for persistent hematuria due to bladder wall telangiectasias.

## CONCLUSION

In patients with AT it is rarely possible to see bladder wall telangiectasias. When these cause persistent hematuria, it may be

hard to control bleeding. We advocate early cystourethroscopy for patients with AT who develop hematuria and intravesical continuous tranexamic acid infusion after telangiectasia fulguration for the management of hemodynamically significant hemorrhage.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients' parents who participated in this case.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Design – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Supervision – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Resources – İ.O.K., A.S.T.; Materials – İ.O.K., E.K.; Data Collection and/or Processing – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Analysis and/or Interpretation – İ.O.K., F.Ç., A.S.T.; Literature Search – F.Ç., A.S.T.; Writing Manuscript – İ.O.K., F.Ç., A.S.T.; Critical Review – İ.O.K., A.S.T.; Other – E.K.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Tasarım – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Denetleme – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Kaynaklar – İ.O.K., A.S.T.; Malzemeler – İ.O.K., E.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – İ.O.K., F.Ç., A.S.T., E.K.; Analiz ve/veya Yorum – İ.O.K., F.Ç., A.S.T.; Literatür Taraması – F.Ç., A.S.T.; Yazıyı Yazan – İ.O.K., F.Ç., A.S.T.; Eleştirel İnceleme – İ.O.K., A.S.T.; Diğer – E.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## REFERENCES


- Gatti RA, Tward A, Concannon P. Cancer Risk in ATM Heterozygotes: A Model of Phenotypic and Mechanistic Differences between Missense and Truncating Mutations. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 419-23. [\[CrossRef\]](#)
- Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype. *DNA Repair* 2004; 3: 1187-96. [\[CrossRef\]](#)
- Huang KY, Shyur SD, Wang CY, Shen EY, Liang DC. Ataxia telangiectasia: report of two cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2001; 34: 71-5.
- Suzuki K, Tsugawa K, Oki E, Morio T, Ito E, Tanaka H. Vesical varices and telangiectasias in a patient with ataxia telangiectasia. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1005-8. [\[CrossRef\]](#)
- Cohen JM, Cuckow P, Davies EG. Bladder wall telangiectasis causing life-threatening haematuria in ataxia-telangiectasia: a new observation. *Acta Paediatr* 2008; 97: 667-9. [\[CrossRef\]](#)
- Sandoval C, Swift M. Treatment of lymphoid malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 491-7. [\[CrossRef\]](#)
- Aygün FD, Nepesov S, Çokuğraş H, Camcıoğlu Y. Bladder Wall Telangiectasia in a Patient with Ataxia-Telangiectasia and How to Manage? *Case Rep Pediatr* 2015; 2015: 615368.
- Christmann M, Heitkamp S, Lambrecht E, Doerries K, Schubert R, Zielen S. Haemorrhagic cystitis and polyomavirus JC infection in ataxia telangiectasia. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 324-6. [\[CrossRef\]](#)





# Postrinoplasti Nazal Dorsal Hematom: Beklenmedik Komplikasyon

## Postrhinoplasty Nasal Dorsal Hematoma: An Unexpected Complication

Ceki Paltura , Mehmet Külekçi 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

**Cite this article as:** Paltura C, Külekçi M. *Postrhinoplasty Nasal Dorsal Hematoma: An Unexpected Complication. JAREM 2018; 8(2): 121-3. DOI: 10.5152/jarem.2018.1906*

### ÖZ

Rinoplasti hasta ve hekimin belirli beklentilerinin olması ve bunların uygulanabilirliği nedeni ile her safhasında dikkat gerektiren bir ameliyattır. Ameliyatın öncesinde, sırasında ve sonrasında kurallara sıkıca uyulmalıdır. Hastamızın septorinoplasti ameliyatı sonrasında takiplere özen göstermemesi nedeni ile burun sırtında hematoma oluşmuştur. Bu komplikasyonun erken fark edilmesi sonrası hematoma drenaj edilmiş ve hastanın pansumanı yeniden yapılmıştır. Üç gün boyunca serviste takip edilen hasta hematomun gerilemesi ile taburcu edilmiştir. Her ameliyatta olduğu gibi rinoplasti ameliyatı sonrasında da hastalar sıkı takip edilmelidir. Erken bir komplikasyon geliştiğinde en kısa sürede müdahale edilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Rinoplasti, nazal dorsum, hematoma

### ABSTRACT

Rhinoplasty is a plastic surgical procedure that requires careful attention at every stage because of its applicability and the different expectations of the patients and the physicians. The steps of the procedure should be followed strictly before, during, and after the operation. This case review is about a patient in whom a hematoma developed at the nasal dorsum because the patient neglected post-surgical care. After the early recognition of this complication, the hematoma is drained and the patient's dressing is reconstructed. After 3 days of follow-up, the hematoma is resolved and the patient is discharged. Patients should be closely followed after rhinoplasty as with every surgery. When a complication develops early intervention should be made as soon as possible.

**Keywords:** Rhinoplasty, nasal dorsum, hematoma

**ORCID IDs of the authors:** C.P. 0000-0002-0971-3643; M.K. 0000-0002-4465-6621.

### GİRİŞ

Rinoplasti fonksiyonel ya da estetik nedenlerle yapılan ve son zamanlarda sıklığı artan yüz estetik ameliyatlarından biridir. Hasta ve hekimin belirli beklentilerinin olması ve bunların uygulanabilirliği bu ameliyatın zorluğunu arttırmaktadır. Uygun sonucu elde edebilmek için cerrahinin basamakları dikkatli olarak uygulanmalıdır. Ancak ameliyatın doğası gereği bazı komplikasyonlara açıktır. Fonksiyonel bozukluklar, kullanılan transplant ya da implantlardan kaynaklı deformiteler, cilt ve yumuşak doku bozuklukları ve enfeksiyonlar bunların başlıcalarıdır (1, 2). Erken postoperatif dönemde periorbital bölgede ödem, ekimoz ve hatta amfizem görülebilir ve bunlar bir komplikasyon olarak değerlendirilmelidir (2, 3). Bu bulgular genellikle nazal dorsumun düzeltilmesi sırasında yapılan ostetomi ve raspa işlemine bağlıdır. Cerrahi sırasında ve sonrasında yapılan uygun cilt bantlaması, soğuk uygulama ve kafa elevasyonu ile bu minör sorunlar giderilebilir (4, 5).

### OLGU SUNUMU

On dokuz yaşındaki erkek hastaya semer burun deformitesi ve nazal hava yolu tıkanıklığı nedeni ile açık teknik septorinoplasti ameliyatı uygulandı (Resim 1, 2). Ameliyat sonrası hasta 24 saat serviste gözlemlendi. Hastanın nazal dorsumuna soğuk uygulaması yapması ve

nazal lavaj tarif edildi. Postoperatif erken dönemde hafif periorbital ödem dışında bir bulgusu olmayan hastaya uygun antibiyotik ve analjezik tedavisi başlanarak taburcu edildi. Hasta yedinci gün kontrolüne geldiğinde, postoperatif beşinci günde nazal dorsumda bulunan alçısının çıktığını ve yeniden yerleştirmek için kontrol gelmediğini ifade etti. Hastanın hikayesi irdelendiğinde evdeki takiplerinde soğuk uygulamasını yapmadığı öğrenildi. Kanama pıhtılaşma parametrelerinde bir düzensizlik saptanmayan hastanın nazal dorsumunda ödem ve hematoma oluştuğu görüldü (Resim 3). Hastanın septumunda hematoma ya da benzeri bir görünüm yoktu. Hematomun sadece dorsumda olması nedeni ile hematoma enjektör ile aspire edildi. Hastanın dorsumundan 8cc serohemorajik sıvı aspire edildi. Nazal dorsum yeniden bantlanarak alçı ile sabitlendi. Hasta yakın klinik gözlem amacı ile servise yatırıldı. Servisteki yatışı süresince hastaya aerob ve anaerob bakterilere profilaksi amacı ile intravenöz antibiyotik uygulandı. Yatışının üçüncü gününde bandajları açılan hastanın hematomunun gerilediği görüldü (Resim 4). Bandajlama ve alçı işlemi yeniden tekrar edilerek, uygun oral antibiyotik tedavisi planlandı ve taburcu edildi. Birçok rinoplasti hastasında ödem, ekimoz gibi sıkıntılar olmasına rağmen bizim hastamızda bu problemin oluşmasının nedeninin hastanın alçısının erken çıkması ve hastanın bu dönemde tarafımıza ulaşmaması nedeni ile olduğunu düşünmekteyiz.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ceki Paltura,  
E-posta: palturaceki@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 28.12.2017 Kabul Tarihi / Accepted Date: 10.02.2018  
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.  
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.  
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org  
DOI: 10.5152/jarem.2018.1906





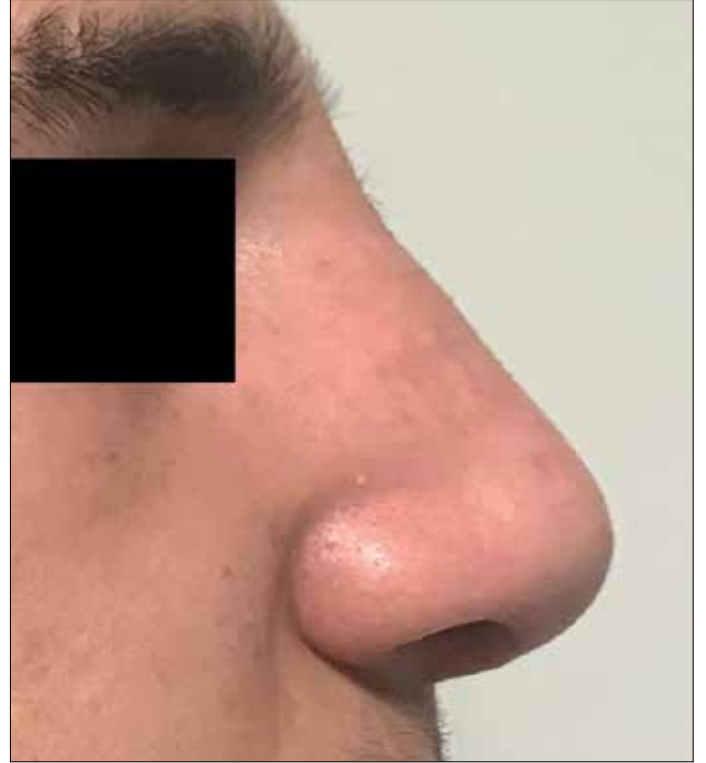
**Resim 1.** Hastanın preoperatif dönemde ameliyat masasında lateral yönden fotoğrafı



**Resim 2.** Hastanın erken postoperatif dönemde ameliyat masasında lateral yönden fotoğrafı



**Resim 3.** Hastanın kontrol sırasında fark edilen hematomlu görüntüsü



**Resim 4.** Hematomrezolüsyonu sonrası lateral yönden fotoğrafı

#### TARTIŞMA

Rinoplasti ameliyatının başarısında ameliyat sırasında plan ve basamakları doğru uygulamanın yanında postoperatif dönemde yapılan bakımın önemli etkisi bulunmaktadır. Ameliyat sırasında stabilize edilen yapıların sabitlenmesi ve postoperatif kanamanın engellenmesi yapılması gereken işlemlerin başlıcalarıdır. Hastanın postoperatif bakımı ameliyatın sonlanması ile hemen ameliyat masasında başlar. Hastanın nazal dorsumun cildinin adeziv bantlarla sabitlenmesi ve uygun alçının yapılması ve aynı zamanda septal hematoma önlenmesi için anterior tampon uygulaması hasta daha uyanmadan yapılmalıdır.

Rinoplasti ameliyatının başlıca erken komplikasyonları nazal dorsum ve periorbital bölgede görülen ödem ve ekimozdur (2, 6). Bu morbidite osteotomi hattında veya dorsum raspanırken oluşan yumuşak doku hasarına bağlıdır (7). Ödem ve ekimozun azalması için çeşitli teknikler ve enstrümanlar geliştirilse de bu problem birçok hastada görülmektedir (4, 6, 8, 9). Nazal cilt elevasyonunun subperikondral ve subperiosteal olarak doğru planda yapılması, operasyon sırasında kanamaların önlenmesi postoperatif ödem ve ekimozun azaltılmasında en etkili peroperatif önlemlerdir. Postoperatif dönemde ise hastanın baş elevasyonunun yapılması, bant uygulaması ile dorsumun baskılanması ve soğuk uygulama, ödem ve ekimozun önlenmesi için kullanılmaktadır (4-6). Postoperatif dönemde en az 48 saat süren soğuk uygulamanın ödemi ve ekimozu azalttığı bilinmektedir (4).

Bizim hastamızda, postoperatif dönemde yapılan takiplerinde periorbital bölgede ödem dışında belli bir komplikasyon görülmedi. Hasta postoperatif 48. saatte hastanemizden taburcu edildi. Ancak evdeki bakımlarında soğuk uygulamanın ve nazal lava-

jin yapılmaması, erken dönemde nazal alçının sabitlendiği yerden çıkarılması nazal dorsumda serohemorajik sıvının birikmesine ve dorsumda hematoma oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir. Hasta kontrolünde bu durum ile karşılaşınca, dorsumda biriken serohemorajik sıvı hemen aspire edildi. Dorsum adeziv bantlarla sabitlenerek yeniden alçı yapıldı ve hasta servisimize yatırıldı. Serviste yattığı dönemde kafa elevasyonu, nazal dorsum ve göz çevresine soğuk uygulama ve aerob ve anaerob bakterileri kapsayacak şekilde antibiyotik profilaksisi yapıldı. İkinci yatışının üçüncü gününde bandajları açıldı ve dorsum tekrardan kontrol edildi. Hematomun yeniden oluşmaması üzerine bandajlama ve atel işlemi yeniden yapıldı. Oral antibiyotik tedavisi planlanan hasta önerilerle taburcu edildi.

## SONUÇ

Her ameliyat gibi rinoplasti ameliyatı da postoperatif dönemde hastanın dikkatli gözlenmesi gereken ameliyatlardan biridir. Erken postoperatif dönemde hafif periorbital ödem ve ekimoz gibi minör bulgular olabileceği gibi, ciddi kanama ve hematoma gibi majör bulgular olabilir. Bu durumlarda hasta yönetiminin uygun yapılması gerekmektedir. Bu nedenle postoperatif dönemde kafa elevasyonu, soğuk uygulama ve uygun bandajlama mutlaka yapılmalıdır. Bu hastada olduğu gibi, kanama ya da alçının yerinden ayrılması gibi durumlarda erken müdahale için hasta mutlaka hekimine ulaşmalıdır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir – C.P.; Tasarım – C.P.; Denetleme – M.K.; Kaynaklar – C.P.; Malzemeler – M.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – C.P.; Analiz ve/veya Yorum – M.K.; Literatür Taraması – C.P.; Yazıyı Yazan / - C.P.; Eleştirel İnceleme – M.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept – C.P.; Design – C.P.; Supervision – M.K.; Resources – C.P.; Materials – M.K.; Data Collection and/or Processing – C.P.; Analysis and/or Interpretation – M.K.; Literature Search – C.P.; Writing Manuscript – C.P.; Critical Review – M.K.

**Conflict of Interest:** Authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Rettinger G. Complication or mistake. *Fac Plast Surg* 1997; 13: 1. [CrossRef]
2. Rettinger G. Risks and complications in rhinoplasty. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 6: Doc08.
3. Sessions RB. Complications of rhinoplasty. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1983; 62: 185-95. [CrossRef]
4. Taskin U, Yigit O, Bilici S, Kuvat SV, Sisman AS, Celebi S. Efficacy of the combination of intraoperative cold saline-soaked gauze compression and corticosteroids on rhinoplasty morbidity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144: 698-702. [CrossRef]
5. Ozucer B, Yildirim YS, Veyseller B, Tugrul S, Eren SB, Aksoy F, et al. Effect of Post-rhinoplasty Taping on Postoperative Edema and Nasal Draping: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Facial Plast Surg* 2016; 18: 157-63. [CrossRef]
6. Taşkın Ü, Batmaz T, Erdil M, Aydın S, Yücebaş K. The comparison of edema and ecchymosis after piezoelectric and conventional osteotomy in rhinoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 861-5. [CrossRef]
7. Thomas JR, Griner NR, Remmler DJ. Steps for a safer method of osteotomies in rhinoplasty. *Laryngoscope* 1987; 97: 746-7. [CrossRef]
8. İlhan AE, Cengiz B, Caypinar Eser B. Double-Blind Comparison of Ultrasonic and Conventional Osteotomy in Terms of Early Postoperative Edema and Ecchymosis. *Aesthet Surg J* 2016; 36: 390-401. [CrossRef]
9. Çağlar E, Celebi S, Topak M, Develioğlu NO, Yalcin E, Kulekci M. How can periorbital oedema and ecchymose be reduced in rhinoplasty? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2549-54. [CrossRef]

**ERRATUM**

DOI: 10.5152/jarem.2018.1206

Hüseyin Çelik ve ark. tarafından hazırlanan ve Journal of Academic Research in Medicine Aralık 2016 sayısında yayınlanan "On Yaş Altı ve Üstü Pediatrik Taş Hastalarında Perkütan Nefrolitotomi Sonuçlarının Karşılaştırılması" (JAREM 2016; 6: 152-5. DOI: 10.5152/jarem.2016.1069) başlıklı yazıda yazarlık hakkı bulunan Serhan Çimen ve İbrahim Topçu'nun isimleri yayına hazırlık aşamasında sehven yazar listesine dahil edilmemiştir.

Yazarlar tarafından dergi editörlüğüne iletilen yazılı talep sonrasında makalenin yazar listesinin aşağıdaki şekilde düzenlenmesi dergi yayın kurulu tarafından onaylanmıştır.

"Hüseyin Çelik, Caner Ediz, Ahmet Çamtosun, Ramazan Altıntaş, Serhan Çimen, İbrahim Topçu, Cemal Taşdemir"

İlgili yazıya <https://doi.org/10.5152/jarem.2016.1069> linki üzerinden ulaşılabilir.

---

In the article by Hüseyin Çelik et al., entitled "Comparison of Percutaneous Nephrolithotomy Results in Pediatric Kidney Stone Disease in Patients Under the Age of 10 Years and in Patients Over the Age of 10 Years" (JAREM 2016; 6: 152-5. DOI: 10.5152/jarem.2016.1069) that was published in the December 2016 issue of Journal of Academic Research in Medicine, Serhan Çimen and İbrahim Topçu, who meet the authorship criteria, were not included in the author list due to an author error. Upon receipt of the written request of the contributing authors, the Editorial Board reviewed the case and approved the author list to be corrected as follows.

"Hüseyin Çelik, Caner Ediz, Ahmet Çamtosun, Ramazan Altıntaş, Serhan Çimen, İbrahim Topçu, Cemal Taşdemir"

The updated article can be accessed at <https://doi.org/10.5152/jarem.2016.1069>